

Angaben über therapeutische, toxische und letale Blutspiegel

**Unter Berücksichtigung von Dosierung und von Alter, Geschlecht
und Gewicht der Patienten**

von

Maren Jabusch

aus

Hamburg

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

Angaben über therapeutische, toxische und letale Blutspiegel

**Unter Berücksichtigung von Dosierung und von Alter, Geschlecht
und Gewicht der Patienten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Maren Jabusch

aus

Hamburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät

der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan : Prof. Dr. G. Koch

Referent : Prof. Dr.Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt

Correferent : Prof. Dr.Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juli 1972

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I)	Der Blutspiegel und seine toxikologische Bedeutung ...	2
II)	Der Blutspiegel einiger Medikamente	7
	1) Amitriptylin-Hydrochlorid (Laroxyl)	7
	2) Kombinationspräparat aus 25 mg Amitriptylin (Laroxyl) und 2 mg Diazepam (Valium)	20
	3) Barbiturate	22
	4) Chlordiazepoxid (Librium)	33
	5) Chlormethiazol (Distraneurin)	47
	6) Diazepam (Valium)	51
	7) Digitalis-Glykoside	61
	8) Diuretikum: Methyl N-(o-aminophenyl)-N- (3-dimethylaminopropyl) anthranilat	68
	9) Imipramin (Tofranil)	71
	10) Medazepam (Nobrium)	74
	11) Meprobamat	81
	12) Opipramoldihydrochlorid (Insidon)	83
	13) Paracetamol	85
	14) Pentamidin	92
	15) Phasein forte	96
	16) Phenytoin	99
	17) Phosphor	103
III)	Blutspiegel-Werte und ihre Interpretation	106
IV)	Tabellarische Zusammenfassung der Blutspiegel- Werte	108
V)	Literatur-Verzeichnis	112

Digitized by the Internet Archive
in 2026

ANGABEN ÜBER THERAPEUTISCHE, TOXISCHE UND LETALE BLUTSPIEGEL

unter Berücksichtigung von Dosierung und von Alter, Geschlecht
und Gewicht der Patienten

I) Der Blutspiegel und seine toxikologische Bedeutung

Bisher stand bei chemischen Untersuchungen im Zusammenhang mit Vergiftungen die Analyse von Mageninhalt und Urin im Vordergrund, während die Feststellung des Blutspiegels relativ selten erfolgte.

Der Grund hierfür liegt einerseits darin, daß die Konzentrationen von Medikamenten und Giften im Mageninhalt und Urin wesentlich höher sind als im Blut, und daß noch keine Analysenverfahren von ausreichender Empfindlichkeit bekannt waren, um die niedrigen Blutspiegel zu erfassen. Zum anderen setzt die Bestimmung des Blutspiegels die Kenntnis der aufgenommenen Substanz voraus. Lange Zeit waren nur die Blutspiegel-Werte einiger Medikamente und Gifte nach therapeutischer Applikation und nach Vergiftungen bekannt. Darüber hinaus lagen Angaben über die Blutspiegel einiger Substanzen vor, die arbeitsmedizinisch von Interesse waren.

Im Hinblick auf die Diagnose und die adäquate Therapie bei Vergiftungen ist aber die Kenntnis des Blutspiegels für den klinischen Toxikologen von großer Bedeutung. Vielfach wird es möglich sein, eine Korrelation zwischen dem klinischen Bild und dem ermittelten Blutspiegel zu finden.

Außerdem kann die Beobachtung des Blutspiegel-Verlaufs Hinweise auf die Wirkung der eingeleiteten Therapie geben.

Die Schwierigkeiten bezüglich der Analysen-Technik bestehen heute nicht mehr, die Empfindlichkeit der neu entwickelten Verfahren ist in den meisten Fällen ausreichend. Es liegen bereits zahlreiche Arbeiten mit Angaben über die Blutspiegel verschiedener Substanzen vor.

Nach WINEK (1970, 1971) gelten folgende Definitionen:

1) Therapeutischer Blutspiegel:

Konzentration eines Medikamentes in Blut, Serum oder Plasma nach Applikation therapeutischer Dosen.

2) Toxischer Blutspiegel:

Konzentration eines Medikamentes oder Giftes in Blut, Serum oder Plasma, die bei Auftreten ernsthafter Intoxikationssymptome gefunden wurde.

3) Letaler Blutspiegel:

Konzentration eines Medikamentes oder Giftes in Blut, Serum oder Plasma, die im Zusammenhang mit Todesfällen beobachtet wurde, oder die so hoch über den therapeutischen und toxischen Spiegeln liegt, daß angenommen werden kann, daß sie nur im Zusammenhang mit tödlichen Vergiftungen auftreten kann.

Es ist zu berücksichtigen, daß sich diese drei Bereiche überlagern können. Beispielsweise sind hohe therapeutische und niedrige toxische Spiegel nicht sicher gegeneinander abzugrenzen.

Wenn eine Diskrepanz zwischen dem ermittelten Blutspiegel und der klinischen Symptomatologie des Patienten besteht, können nach WINEK (1970) folgende Gründe dafür verantwortlich sein:

1) Die Analysenmethode:

Die Erfahrung in toxikologischen Analysen ist sehr wesentlich. Ein Unerfahrener kann falsche Daten ermitteln, die zu einer scheinbar fehlenden Korrelation zwischen Blutspiegel und klinischem Bild führen.

2) Zusammenwirken mehrerer Substanzen oder Kombination mit Alkohol. Dann müssen weitere toxikologisch-chemische Untersuchungen durchgeführt werden.

3) Zeitpunkt der Blutentnahme:

Eine mehrere Stunden vorher entnommene Blutprobe kann ein Ergebnis liefern, das zum Zeitpunkt der Befundermittlung nicht mehr mit dem in diesem Augenblick feststellbaren klinischen Bild übereinstimmt. Hierfür kann es verschiedene Gründe geben:

- a) Die therapeutischen Maßnahmen führten schnell zum Erfolg. Der hohe Blutspiegel steht im Gegensatz zu dem nunmehr günstigeren klinischen Bild.
- b) Bei niedrigem Blutspiegel zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme verschlechterte sich der Zustand des Patienten bis zur Ermittlung des Befundes. Die Ursache hierfür kann eine laufende Giftresorption sein, bedingt durch unterlassene oder unzureichende Magenspülung oder infolge Aufnahme einer Retardform des Medikamentes. In diesem Fall kann trotz der Magenspülung der Blutspiegel ansteigen, wenn sich die Tabletten bereits im Dünndarm befanden und dort weiter resorbiert wurden.

WINEK (1971) hat die folgende Tabelle (Nr. 1) zusammengestellt, in der therapeutische, toxische und letale Blutspiegel-Werte von Medikamenten und Giften beim Menschen enthalten sind.

Tabelle 1

Blutspiegel von Medikamenten und Giften, nach WINEK (1971).

(Wenn nicht anders vermerkt, Angaber in mg/100 ml)

Substanz	Therapeutischer Blutspiegel	Toxischer Blutspiegel	Letaler Blutspiegel
Acetaminophen	1 - 2	-	-
Acetohexamid	2,1 - 5,6	-	-
Amitriptylin	-	40 µg / 100 ml	1,0 - 2,0
Aminophyllin	2 - 10	-	-
Amphetamin	-	-	0,2
Barbiturate			
kurz wirkend	0,1	0,7	1
mittellang wirkend	0,1 - 0,5	1 - 3	3 und >
Phenobarbital	ca. 1,0	4 - 6	8 - 15
Barbital	ca. 1,0	6 - 8	10 und >
Bromid	5,0	50	200
Kohlenmonoxyd	-	15 - 35 % Hb	50 % Hb
Chloralhydrat	1,0	10	25
Chlordiazepoxid	0,1 - 0,2	0,55	2
Chlorphenamin	-	2 - 3	-
Chlorpromazin	0,05	0,1 - 0,2	0,3 - 1,2
Chlorpropamid	3,0 - 14,0	-	-
Desipramin	0,059 - 0,14	-	0,3
Dextropropoxy- phen	-	-	5,7
Diazepam	0,05 - 0,25	0,5 - 2,0	2,0
Diphenylhydantoin	0,6 - 1,7	2 - 5	10
Äthanol	-	0,15	0,35
Ethchlorvynol	ca. 0,5	2	15

Forts. Tab. 1

Substanz	Therapeutischer Blutspiegel	Toxischer Blutspiegel	Letaler Blutspiegel
Äthyläther	90 - 100	-	140 - 180
Glutethimid	0,02	1 - 8	3 - 10
Hydromorphon	-	-	10 - 30 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$
Imipramin	0,2 - 0,6	-	-
Eisen	50 (RBC)	0,6 (Serum)	-
Lithium	0,6-1,2 mÄqu/l	2,0 mÄqu/l	2,0-5,0 mÄqu/l
Meperidin	60-65 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	0,5	ca. 3
Meprobamat	1	10	20
Methamphetamin	-	-	4
Methapyrilen	-	3 - 5	-
Methaqualon	0,5	1 - 3	3
Methypylon	1,0	3 - 6	10
Morphin	-	-	0,005 (freies Morphin)
Nikotin	-	1	0,5 - 5,2
Nitrofurantoin	0,18	-	-
Oxazepam	0,1 - 0,2	-	-
Paraldehyd	ca. 5,0	20 - 40	50
Pentazocin	0,014 - 0,016	-	-
Phenylbutazon	ca. 10	-	-
Probenecid	10 - 20	-	-
Quinidin	0,3 - 0,6	10	-
Quinin	-	-	1,2
Aspirin	2 - 10	15 - 30	50
Sulfadimethoxin	8 - 10	-	-
Sulfisoxazol	9 - 10	-	-
Thioridazin	0,004 - 0,03	0,1	-
Tolbutamid	5,3 - 9,6	-	-
Trimethobenzamid	0,1 - 0,2	-	-
Zinksulfat	72 - 115 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (normal)	-	-
Zoxazolamin	0,3 - 1,2	-	-

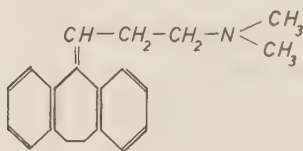
II) Der Blutspiegel einiger Medikamente

Zahlreiche Autoren haben im Rahmen von Versuchsreihen oder aufgrund der Verlaufsbeobachtung nach Einnahme therapeutischer, toxischer oder letaler Dosen die Blutspiegel der betreffenden Medikamente oder Gifte ermittelt. Eine Reihe von angegebenen Werten sollen in dieser Arbeit zusammengefaßt und diskutiert werden.

1) Amitriptylin - Hydrochlorid

Amitriptylin-Hydrochlorid (Laroxyl) ist ein Antidepressivum mit thymoanaleptischer Wirkung, das bei Depressionen jeder Genese gegeben werden kann. Wegen seiner anticholinergischen Wirkung ist es bei gleichzeitig bestehendem Glaukom kontraindiziert. Es wird in einer Dosierung von etwa 150 mg/die gegeben. Dabei sind aber wie bei allen Psychopharmaka Abweichungen von dieser mittleren Tagesdosis - den individuellen Erfordernissen entsprechend - möglich.

Amitriptylin-Hydrochlorid ist N, N-Dimethyl-3-(dibenzo- [a, d] -1, 4-cycloheptadien-5-yliden)-propylamin = 5-(3-Dimethylaminopropyliden)-dibenz- [a, d] -1, 4-cycloheptadien und hat folgende Strukturformel:



Amitriptylin - Hydrochlorid

Über Metabolismus, Blutspiegel, Eliminationshalbwertszeit und Exkretion von Amitriptylin haben ESCHENHOF und RIEDER (1969) vergleichende Untersuchungen bei Ratte und Mensch durchgeführt.

Das bei den Versuchen verwendete Amitriptylin-Hydrochlorid (Laroxyl) wurde dünnschichtchromatographisch bestimmt, während ^{14}C -markiertes Amitriptylin mit Hilfe der Flüssigkeits-Szintillometrie nachgewiesen werden konnte.

Versuche im Hinblick auf die Feststellung des Blutspiegels wurden an 75- bis 77-jährigen, hospitalisierten Patienten mit normaler Funktion von Leber, Nieren und der Verdauungstätigkeit durchgeführt. Die Analysen wurden nach intravenösen bzw. oralen Einzeldosen von 25 mg ^{14}C -markiertem Amitriptylin vorgenommen. Die aus diesen Versuchsreihen ermittelten Konzentrationen von Amitriptylin und seinen Metaboliten im Blut nach intravenöser Applikation von 25 mg des Medikaments betrugen im Durchschnitt $0,03 \mu\text{g/ml} = 0,003 \text{ mg/100 ml}$. Dieser Wert entspricht demnach einem therapeutischen Blutspiegel.

Die Autoren konnten eine Reihe von Metaboliten identifizieren und nachweisen, daß das Monodesmethyl-Derivat des Amitriptylins, Nortriptylin, den Hauptmetaboliten darstellt. Neben dieser Substanz und dem unveränderten Pharmakon konnten bei 4 gesunden Versuchspersonen nach einmaliger oraler Gabe von 25 mg Amitriptylin im Harn weiterhin folgende Metaboliten nachgewiesen werden:

Amitriptylin-N-Oxid,
das Didesmethyl-Derivat des Amitriptylins,
Glukuronide des 1 o-Hydroxy-Derivats,
des 1 o-Hydroxy-Monodesmethyl-Derivats,
des 1 o-Hydroxy-Didesmethyl-Derivates.

Diese Metaboliten lassen sich noch 140 Stunden nach der Applikation im Urin nachweisen, während bereits nach 50 Stunden kein unverändertes Amitriptylin mehr vorhanden ist.

Im Stuhl war nur unverändertes Amitriptylin enthalten.

Die Gesamt-Ausscheidung nach i. v. -Einzelgaben von 25 mg des Medikaments betrug nach den ersten 168 Stunden 71,4 - 90,6 % der applizierten Dosis.

Amitriptylin wurde im Verlaufe der letzten Jahre in zunehmendem Ausmaß als antidepressives Medikament verwendet. Auch letale Intoxikationen mit dieser Substanz kommen vor. Wie WORM (1969) berichtet, wurden im pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen innerhalb von 4 Jahren 5 Fälle beobachtet. Es handelte sich dabei ausschließlich um Frauen im Alter von 22-45 Jahren, die unter Depressionen litten. Diese Tatsache und der Hinweis, daß leere Amitriptylin-Packungen gefunden worden waren, wiesen in allen Fällen auf Suizid hin. Es wurden forensisch-chemische Untersuchungen durchgeführt und die Amitriptylin-Konzentrationen papierchromatographisch und spektrophotometrisch bestimmt. Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse.

Tabelle 2

Amitriptylin-Konzentrationen in verschiedenen Organen bei 5 letalen Intoxikationen mit diesem Medikament.

Fall	Jahr	Alter (in Jah- ren)	Eingenom- mene Ami- triptylin- Menge	Intervall zwi- schen der Auf- nahme des Amitriptylins und dem Eintritt des Todes	Menge des bestimmten Amitriptylins				
					Mageninhalt		Blut		Leber
					$\mu\text{g/ml}$	Gesamt- menge in mg	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g/g}$	
1	1963	27	ca. 2,5 g	ca. 7-8 Stunden	1242	261	3	127	186 ca. 20 %
2	1965	31	unbekannt	tot aufgefunden, aber < 12 Stdn.	319	57	0	111	132 ca. 40 %
3	1965	32	unbekannt	tot aufgefunden, aber < 24 Stdn.	3300	422	0	302	370 ^x ca. 20 %
4	1965	45	unbekannt	ca. 36 Stunden	4080	131	2	93	209 ca. 50 %
5	1966	22	unbekannt	tot aufgefunden	975	129	-	197	187 ca. 30 %

x Das Gewicht wurde nicht gemessen, sondern mit Hilfe des Körpergewichtes berechnet.

Die Analysen ergaben trotz hoher Konzentrationen im Mageninhalt und in der Leber nur sehr geringe oder mit diesem Verfahren gar nicht meßbare Mengen im Blut. Bei den noch lebend gefundenen Patienten wurde ein letaler Blutspiegel von 0,2 bzw. 0,3 mg/100 ml gefunden.

In drei der Fälle wurden weitere Untersuchungen durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß zusätzlich andere Medikamente eingenommen worden waren. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse dieser Analysen.

Tabelle 3

Zusätzliche Analysen bei den in Tabelle 2 aufgeführten Fällen 1, 2 und 4.

Fall	Medikament	Mageninhalt		Blut µg/ml	Leber	
		µg/ml	Gesamtmenge in mg		µg/g	Gesamtmenge in mg
1	Thioridazin	329	69	0	6,5	9,6
2	Aprobarbital (Allypropymal NFN)	29	5,2	6	10	12
	Diazepam	11	2	Spuren	0,6	0,7
4	Pentobarbital (Mebumal NFN)	Spuren		0	Spuren	
	Phenytoin	Spuren		0	Spuren	

Nur in zwei Fällen waren Urin-Untersuchungen möglich. Die Analysen erbrachten folgende Amitriptylin-Konzentrationen:

Fall Nr. 2 : 0 µg/ml Urin

Fall Nr. 5 : 8 µg/ml Urin (davon 20 % als Nortriptylin).

Auch MUNKSGAARD (1969) vom gerichtsmedizinischen Institut in Kopenhagen bestätigt, daß letale Amitriptylin - Intoxikationen in Dänemark nicht selten vorkommen. Innerhalb eines Jahres wurden 5 oder 6 Todesfälle gerichtsmedizinisch nachgewiesen, die auf die ausschließliche oder hauptsächliche Wirkung von Amitriptylin zurückzuführen waren.

MUNKSGAARD (1969) hat in 6 Fällen quantitative Analysen durchgeführt. Sein Verfahren beinhaltet eine Extraktion des zu untersuchenden Materials mit 1,2-Dichloraethan, die Dünnschicht-chromatographie und anschließende spektrophotometrische Messungen. Blut, Leber und Urin wurden auf ihren Gehalt an Amitriptylin und seinen Metaboliten untersucht. Die Blutspiegel erwiesen sich im Verhältnis zu den aufgenommenen Mengen als relativ niedrig. Viel höhere Konzentrationen von Amitriptylin und Nortriptylin wurden dagegen in der Leber gefunden. Auch diese Arbeiten bestätigten, daß Nortriptylin als Hauptmetabolit anzusehen ist.

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der Analysen MUNKSGAARDs (1969) zusammengefaßt.

Den Analysen MUNKSGAARDs zufolge liegen die tödlichen Amitriptylin-Blutspiegel also in einem Bereich von 0,3 - 1,8 mg/100 ml.

Es muß noch erwähnt werden, daß in allen Fällen vermutlich mehrere Substanzen wirksam waren. Meist wurden mehrere Psychopharmaka gleichzeitig aufgenommen. Eine der Analysen ergab zusätzlich einen positiven Barbiturat-Befund. In zwei Fällen konnte ein Blutalkohol-Spiegel von 0,76 ‰ bzw. 0,64 ‰ nachgewiesen werden.

Tabelle 4

Die Konzentrationen von Amitriptylin und seinen Metaboliten im Blut und Urin ($\mu\text{g/ml}$)
und in der Leber ($\mu\text{g/g}$) bei tödlichen Fällen von Amitriptylin - Vergiftungen.

Fall-Nr.	Geschätzte Dosis (oral)	Untersuchungsmaterial	Amitriptylin	Nor-triptylin	Metaboliten			Gesamtkonzentrationen von Amitriptylin und seinen Metaboliten
					a	b	c	
D 272/67	37 mg/kg	Blut Leber Urin	6	5	4	-	-	15
			72	98	18	Spuren	-	188
			6	10	34	19	Spuren	69
D 284/67	46 mg/kg	Blut Leber Urin	18	-	-	-	-	18
			66	24	Spuren	-	-	90
			28	12	11	-	-	51
F 3 / 68	90 (?) mg/kg und Barbiturat	Blut Leber Urin	3	2	-	-	-	5
			58	60	Spuren	Spuren	-	118
			7	7	12	26	7	59
F 55/68	45 (?) mg/kg	Blut Urin	5	-	-	-	-	5
			20	19	37	31	30	137
			9	9	-	-	-	18
A 12573/67	36 (?) mg/kg und Alkohol	Blut						
F 133/68	22 mg/kg und Alkohol	Blut Leber	4	2	-	-	-	6
			59	31	5	-	-	95

MUNKSGAARD (1969) zitiert ferner andere Autoren, die ebenfalls quantitative Analysen im Zusammenhang mit tödlichen Amitriptylin-Vergiftungen durchgeführt haben und zu folgenden Ergebnissen kamen:

SUNSHINE und YAFFEE (1963): $2 \mu\text{g/ml} = 0,2 \text{ mg/100 ml}$
(nach oraler Aufnahme von
 136 mg/kg Körpergewicht)

Mc BAY (1967): $2 \mu\text{g/ml} = 0,2 \text{ mg/100 ml}$
 $11 \mu\text{g/ml} = 1,1 \text{ mg/100 ml}$

In einer weiteren Arbeit berichten SUNSHINE und BÄUMLER (1963) über einen 25-jährigen Mann, der in psychiatrischer Behandlung war und bereits zwei Suizid-Versuche unternommen hatte. Die Therapie umfaßte zunächst eine Anzahl verschiedener Medikamente; während der letzten 6 Monate wurde nur noch Amitriptylin verordnet. Eines Morgens wurde der Patient tot neben seinem Bett gefunden, nachdem er noch 3 Stunden vorher mit einem Freund gesprochen hatte. In seinem Zimmer fand man eine einzelne Laroxyl-Tablette (25 mg) und eine leere Flasche, von der bekannt war, daß sie vorher noch ungefähr 50-100 Tabletten enthalten hatte.

Die postmortalen Untersuchungen wurden am gerichtsmedizinischen Institut der Universität Basel durchgeführt. Routine-Analysen zeigten, daß keine Opiate, Phenothiazin-Derivate, Meprobamate, Gluthetimide und Barbiturate vorhanden waren. Dagegen konnte im Magen neben 295 g unverdauter Nahrung eine weiße Substanz nachgewiesen und als Amitriptylin identifiziert werden.

Mit Hilfe zweier Methoden (modifiziertes Verfahren nach Stas-Otto und direkte Chloroform-Extraktion) ließ sich Amitriptylin auch aus anderen Organen isolieren und quantitativ bestimmen. Dabei wurden folgende Mengen in 100 g gefunden:

	Blut	Leber	Niere	Gehirn	Urin
Direkte Extraktion nach Hydrolyse	0,04 mg	1,5 mg	0,5 mg	(wurde nicht durchgeführt)	
Extraktion nach Stas-Otto	0,04 mg	-	1,0 mg	5 mg	1,3 mg

Der letale Blutspiegel betrug demnach 0,04 mg/100 g bzw. umgerechnet 0,042 mg/100 ml.

Es liegt noch eine neuere Arbeit von ROYDS und KNIGHT aus dem Jahre 1970 vor. Die Autoren berichten über 3 Fälle von Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva, zu denen Amitriptylin und Imipramin gehören. Einer der Patienten hatte 1250 mg Amitriptylin eingenommen, der zweite die gleiche Menge Imipramin und zusätzlich 120 mg Isocarboxazid, das in die Gruppe der Monaminoxidasehemmer gehört. Außerdem war die Vergiftung bei diesem Patienten durch die Aufnahme von Alkohol kompliziert. Bei dem dritten Patienten konnte nur festgestellt werden, daß er eine unbekannte Menge Amitriptylin und ein Barbiturat eingenommen haben muß.

Bei allen 3 Patienten wurden die für diese Medikamente charakteristischen klinischen Erscheinungen einer Überdosierung beobachtet: fixierte erweiterte Pupillen, extensorische Fußsohlenreflexe, Hypertonus aller Extremitäten, unwillkürliche Muskelzuckungen und Ateminsuffizienz. Bei zwei Patienten traten außerdem cardiale Arrhythmien auf. In einem Fall entwickelte sich ein paralytischer Ileus.

Bisher wurde in der Literatur im Zusammenhang mit derartigen Vergiftungen keine Hyperglykämie erwähnt. Bei den beschriebenen drei Fällen war der Blutzucker z. Zt. der Krankenhaus-Aufnahme normal. Es entwickelte sich aber innerhalb von 4 - 8 Stunden eine deutliche Hyperglykämie, wie aus der Darstellung in der Abb. 1 zu entnehmen ist.

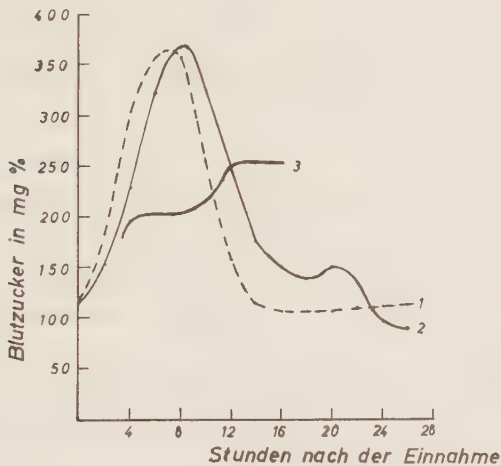


Abb. 1: Blutzuckerspiegel bei 3 Patienten mit Vergiftungen durch trizyklische Antidepressiva.

Dieser Beobachtung kommt eine klinische Bedeutung im Hinblick auf die Diagnose bei bewußtlosen Patienten zu. Wenn im Fall einer Vergiftung mit einem unbekannten Medikament 4 - 8 Stunden nach der Einnahme eine Glykosurie auftritt, wäre das unter Umständen ein Hinweis auf trizyklische Antidepressiva.

Als therapeutisch wirkungsvoll erwies sich neben einer forcierten Diurese mit Mannitol auch die peritoneale Dialyse. Darüber hinaus wurde curarisiert, intubiert und beatmet. Die cardialen Arrhythmien konnten mit einer Lignocain-Tropfinfusion beherrscht werden.

Bei allen drei Patienten wurden Blut, Urin und Dialyse-Flüssigkeit analysiert. Die Blutspiegel betrugen z. Zt. der Krankenhaus-Aufnahme:

- im 1. Fall : 0,19 mg Amitriptylin/100 ml Blut,
- 2. Fall : 0,89 mg Imipramin/100 ml Blut,
- 3. Fall : 0,47 mg Amitriptylin/100 ml Blut.

Die hier angegebenen Blutspiegel sind als tödlich anzusehen, denn sie hätten ohne Therapie zum Exitus geführt.

Der Wert von 0,89 mg/100 ml nach einer Imipramin-Vergiftung liegt bedeutend niedriger als der von BÄUMLER und IM OBERSTEG (1962) ermittelte Blutspiegel von etwa 150 mg Tofranil/100 ml Blut. In dem von ihnen geschilderten Fall waren allerdings 5000 mg Tofranil eingenommen worden, und die Therapie konnte den letalen Ausgang nicht verhindern.

Die Konzentrationen der trizyklischen Medikamente in der Dialyseflüssigkeit, wie sie in der Tabelle 5 dargestellt sind, beweisen die Wirksamkeit dieser therapeutischen Maßnahme.

Tabelle 5

Konzentrationen trizyklischer Verbindungen in der Dialyseflüssigkeit, in mg/100 ml, Bestimmung in 4 Stunden-Intervallen.

Beginn der Dialyse in Stunden nach der Aufnahme	1. Fall	2. Fall	3. Fall
	1 1/2	3	4
	0,147 0,088	0,174 0,174 0,130 0,180	0,205 0,390 0,415 0,445 0,390

Tabelle 6 gibt Auskunft über die im Urin ausgeschiedenen Mengen.

Tabelle 6

Urinspiegel der trizyklischen Verbindungen:

Fall 1	Urinspiegel von Amitriptylin in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ Stunden nach der Aufnahme	500 6	800 18
Fall 2	Urinspiegel von Imipramin in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ Stunden nach der Aufnahme	635 9	350 18
Fall 3	Urinspiegel von Amitriptylin in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ Stunden nach der Aufnahme	346 0	

Die Tabelle 7 mit einer vergleichenden Zusammenstellung der Blutspiegel, wie sie von den zitierten Autoren gefunden wurden, zeigt, daß nicht alle Werte übereinstimmen.

Tabelle 7

Vergleichende Zusammenstellung der Amitriptylin-Blutspiegel:

	Therapeutischer Blutspiegel	Toxischer Blutspiegel	Letaler Blutspiegel
ESCHENHOF / RIEDER (1969)	0,003		
WINEK (1971)		0,04	
SUNSHINE / BÄUMLER (1963)			0,042
ROYDS / KNIGHT (1970)			0,19 0,47
WORM (1969)			0,2 - 0,3
SUNSHINE / YAFFEE (1963)			0,2
McBAY (1967)			0,2 1,1
MUNKSGAARD (1969)			0,3 - 1,8
WINEK (1971)			1,0 - 2,0

(Alle Angaben in $\text{mg}/100\text{ ml}$)

Der von WINEK (1971) angegebene toxische Blutspiegel von 0,04 mg/100 ml liegt kaum unter dem von SUNSHINE und BÄUMLER (1963) ermittelten Wert im Falle einer letalen Intoxikation (0,042 mg/100 ml). Eine Erklärung für diesen sehr niedrigen tödlichen Blutspiegel könnte die Tatsache darstellen, daß SUNSHINE und BÄUMLER ihre Untersuchungen bereits 1963 durchführten, so daß evtl. Mängel des analytischen Verfahrens - besonders im Hinblick auf die ohnehin sehr niedrigen Konzentrationen - in Erwägung gezogen werden müßten.

Die übrigen Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß der letale Amitriptylin - Blutspiegel bei 0,19 - 2,0 mg/100 ml liegt.

Eine zusammenfassende Darstellung der Blutspiegel-Werte für Amitriptylin ergibt demnach folgendes Bild:

Amitriptylin-Blutspiegel in mg/100 ml

Therapeutisch (nach Einzeldosen von 25 mg)	Toxisch	Letal
0,003	0,04	0,19 - 2,0

2) Kombinationspräparat aus 25 mg Amitriptylin (Laroxyl)
und 2 mg Diazepam (Valium)

Früher wurden Psychopharmaka im allgemeinen als relativ harmlose Präparate mit geringer Toxizität angesehen, da die therapeutische Breite groß und die Einzeldosierung - im Gegensatz zu den Barbituraten - gering ist. Es muß aber berücksichtigt werden, daß es sich meist um Langzeit-Behandlungen mit mehrfacher Einnahme pro Tag handelt. Dadurch kommt der ambulant behandelte Patient leicht in den Besitz größerer Mengen der verordneten Psychopharmaka. Es resultiert die Möglichkeit der akzidentellen Intoxikation, vor allem bei Kleinkindern, oder die Gefahr des Suizids.

Die Toxizität der Psychopharmaka haben IM OBERSTEG und BÄUMLER (1964) im Tierversuch nachgewiesen. Ferner berichten sie über eine letale Vergiftung mit einem Kombinationspräparat aus 25 mg Amitriptylin (Laroxyl) und 2 mg Diazepam (Valium). Zur Zeit der Veröffentlichung der Arbeit von IM OBERSTEG und BÄUMLER war dieses Präparat noch nicht im Handel. (Angaben über die beiden enthaltenen Komponenten finden sich in den Kapiteln über Amitriptylin bzw. Diazepam).

Es wird der Fall einer 55-jährigen psychiatrischen Patientin geschildert, die etwa 5 Monate lang mit dem genannten Präparat behandelt wurde.

Die Einnahme einer größeren Menge dieses Arzneimittels führte 1 - 2 Stunden später zum Tode. Es konnte nachgewiesen werden, daß keine anderen Medikamente genommen worden waren.

Amitriptylin (Laroxyl) konnte im alkalischen Ätherextrakt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden. Mageninhalt, Blut und Urin wurden quantitativ untersucht:

Mageninhalt: 40 - 60 mg Amitriptylin (in 129 g)
Blut: 3 - 4 mg % "
Urin: 1 - 2 mg " (in 250 ml Urin).

Valium wurde qualitativ nach Hydrolyse mit starken Säuren chromatographisch nachgewiesen, quantitative Analysen liegen aber nicht vor.

Der letale Blutspiegel von 3 - 4 mg Laroxyl/100 ml Blut nach Einnahme des Kombinationspräparates aus Laroxyl und Valium liegt deutlich über den sonst angegebenen letalen Blutspiegel-Werten von Amitriptylin (s. d.) im Bereich von 0,19 - 2,0 mg Amitriptylin/100 ml Blut.

Für das Kombinationspräparat aus Amitriptylin und Diazepam liegt nur der letale Blutspiegel-Wert vor:

Amitriptylin - Blutspiegel, in mg/100 ml

Kombinationspräparat aus 25 mg Amitriptylin und 2 mg Diazepam	Thera- peutisch	Toxisch	Letal
			3 - 4

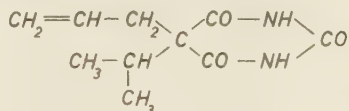
3) Barbiturate

Barbiturate sind Derivate der Barbitursäure, die ein Kondensationsprodukt aus Harnstoff und Malonsäure darstellt.

Wegen ihrer hemmenden Wirkung auf das Zentralnervensystem finden die Barbiturate Verwendung als Sedativa, Hypnotika, Narkotika, Antikonvulsiva und Antiepileptika. Nach der Wirkungsdauer unterscheidet man kurz, mittellang und lang wirkende Barbiturate.

Die Barbiturate, deren Blutspiegel-Werte in diesem Abschnitt diskutiert werden, sind chemisch und pharmakologisch folgendermaßen definiert:

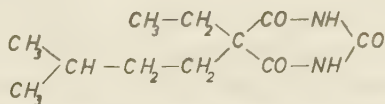
Aprobarbital (mittellang wirkend) ist 5-Allyl-5-isopropylbarbitursäure = 5-Allyl-5-isopropylhexahydropyrimidin-2,4,6-trion.



Aprobarbital

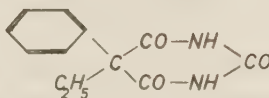
Die mittlere hypnotische Dosis beträgt p. o. 0,1 - 0,2 g.

Amobarbital ist 5-Äthyl-5-isopentylbarbitursäure = 5-Äthyl-5-isopentylhexahydropyrimidin-2,4,6-trion und hat folgende Strukturformel:



Amobarbital

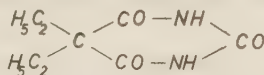
Phenobarbital (lang wirkend) ist 5-Äthyl-5-phenylbarbitursäure = 5-Äthyl-5-phenylhexahydropyrimidin-2,4,6-trion = Phenyläthylmalonylharnstoff.



Phenobarbital

Die mittlere hypnotische Dosis p. o. beträgt 0,1 - 0,2 g.

Barbital = 5,5-Diäthylbarbitursäure = 5,5-Diäthylhexahydropyrimidin-2,4,6-trion = Diäthylmalonylharnstoff ist ein sehr lang wirkendes Barbiturat mit folgender Strukturformel:



Barbital

Die mittlere hypnotische Dosis p. o. beträgt 0,25 - 0,5 g.

Barbiturat-Vergiftungen nehmen bei gerichtsmedizinischen Untersuchungen zahlenmäßig einen großen Raum ein. Um den Grad der Vergiftungen beurteilen zu können, wird auch die Konzentration des Medikaments im Gesamtblut bestimmt. FELBY und OLSEN (1969) fanden heraus, daß auch die Glaskörperflüssigkeit geeignet ist, um für ergänzende Analysen herangezogen zu werden. Sie führten postmortale Untersuchungen an biologischen Substraten durch, die von 19 Leichen 8 Stunden bis 4 Tage nach dem Tode entnommen worden waren. Genaue Angaben über die Einnahme der Medikamente und den Zeitpunkt des Todes lagen nicht

vor. In 6 Fällen waren bereits Anzeichen einer beginnenden Fäulnis vorhanden, die sich in einer grünlichen Verfärbung des Abdomens manifestierte.

Glaskörperflüssigkeit wurde von beiden Augen entnommen, um die Analysen zweifach durchführen zu können. Die Blutproben stammten aus den perkutan punktierten Vv. femorales. Ferner wurde etwa 100 g Lebergewebe verwertet.

Tabelle 8 gibt Auskunft über Alter und Geschlecht und über die Ursache der Vergiftungen.

Tabelle 8

Verteilung von Alter, Geschlecht und Ursache der Vergiftung.

Fall Nr.	Geschlecht	Alter	Ursache der Vergiftung
M 18	m	44	Barbiturat
M 31	m	59	Barbiturat
M 350	m	55	Barbiturat
M 109	f	32	Barbiturat
M 178	f	56	Barbiturat
M 313	f	21	Barbiturat
F 225	m	22	Barbiturat
M 1548	m	35	Barbiturat
M 1708	m	45	Barbiturat
M 1696	m	61	Barbiturat
D 84	m	62	Barbiturat (bei bestehender Herzerkrankung)
M 445	f	42	Barbiturat und Kohlenmonoxyd
M 81	m	62	Barbiturat und Äthylalkohol
M 210	f	53	Barbiturat und Äthylalkohol
M 230	m	59	Barbiturat und Äthylalkohol
D 96	f	46	Barbiturat und Äthylalkohol
D 105	f	58	Barbiturat und Meprobamat

An erster Stelle stand als Vergiftungsursache Aprobarbital, gefolgt von einer Kombination von Aprobarbital und Barbital, vermutlich in Form des Handelspräparates Noctifen^(R).

Die spektralphotometrisch ermittelten Werte zeigten, daß keine signifikanten Unterschiede in der Barbiturat-Konzentration der rechten und linken Glaskörperflüssigkeit bestanden. Ferner waren diese Werte fast identisch mit denen des Blutultrafiltrats. Demzufolge ist anzunehmen, daß der Barbiturat-Transport in die Glaskörperflüssigkeit durch Diffusion vor sich geht, und daß sich das Diffusionsgleichgewicht vor dem Tode eingestellt hatte. Eine Korrelation zwischen den Barbiturat-Konzentrationen im Gesamtblut und der Glaskörperflüssigkeit ergab sich nicht.

Die Versuche zeigten, daß die Glaskörperflüssigkeit für die Analysen sehr geeignet ist. Der Vorteil liegt darin, daß weniger als 1 ml ausreichend ist, und daß aufwendige Verfahren zur Elimination von Verunreinigungen, wie sie Blutanalysen erfordern, oft unnötig sind. Das hat eine besondere Bedeutung im Hinblick auf bereits vorhandene Fäulnisvorgänge, die in der Glaskörperflüssigkeit häufig in geringerem Ausmaß vorhanden sind als im übrigen Organismus. Darüber hinaus gibt ein Vergleich der aus Blut und Glaskörperflüssigkeit ermittelten Werte einen Anhaltspunkt für den ungefähren Zeitpunkt des Todes: Wenn der Tod kurz nach der Einnahme des Medikaments erfolgt war, wird das Verhältnis der Werte von Blutultrafiltrat / Glaskörperflüssigkeit über 1 liegen. Andererseits würde ein Wert um 1 darauf hinweisen, daß das Diffusionsgleichgewicht bereits eingetreten war, daß somit der Tod mehr als 5 Stunden nach der Einnahme des Barbiturats eingetreten sein muß.

Der Anteil des an Protein gebundenen Barbiturats war von Fall zu Fall unterschiedlich. Beeinflussende Faktoren sind die Menge des Serum -

Tabelle 9

Konzentrationen der Barbiturate im Gesamtblut (B), Ultrafiltrat des Blutes (UF) und in der Glaskörperflüssigkeit (GF) in mg/100 ml und in der Leber (L) in mg/100 g.

Fall Nr.	B	UF	GF	$\frac{UF}{GF}$	L	$\frac{L}{B}$	$\frac{UF}{B} \cdot 100$	Medikament
M 18	10,4	3,9	4,4 (4,3; 4,5) ^{xx}	1,0	27,9	2,7	38	Aprobarbital
M 31	5,4	2,0	2,4 (2,4; 2,3)	0,8	-	-	37	Aprobarbital
M 350	9,9	-	5,9 (5,8; 5,9)	-	19,6	2,0	(60)	Aprobarbital
D 105	5,8	3,9	3,6	1,1	14,8	2,6	67	Barbital
M 109	19,8	11,8	12,6 (12,6; 12,5)	0,9	20,7	1,1	60	Aprobarbital und Barbital
M 178	24,5	5,6	5,0 (5,0; 4,9)	1,1	29,1	1,2	23	Aprobarbital und Barbital
D 84	2,9	1,9	1,9	1,0	-	-	65	Aprobarbital und Barbital
M 313	23,5	13,1	13,9	0,9	24,5	1,1	56	Aprobarbital und Barbital
M 445	3,6	1,5	1,9	0,8	8,3	2,3	42	Phenobarbital und Amobarbital

Forts. S. 27

Forts. Tabelle 9 von Seite 26

Fall Nr.	B	UF	GF	$\frac{UF}{GF}$	L	$\frac{L}{B}$	$\frac{UF}{B} \cdot 100^x$	Medikament
F 225 ^{xxx}	5,0	-	1,9 (1,8; 1,9)	-	-	-	(38)	-
M 1548	4,5	-	1,4 (1,3; 1,5)	-	-	-	(32)	Amobarbital
M 1708	6,8	-	5,1	-	-	-	(75)	Barbital
M 1696	2,9	-	2,2 (2,2; 2,1)	-	-	-	(79)	-
M 81 ^{xxx}	2,8	1,6	1,5 (1,5; 1,5)	1,1	3,1	1,1	57	Aprobarbital
M 210	2,8	1,2	1,1 (1,0; 1,1)	1,1	6,7	2,4	43	Aprobarbital
M 230 ^{xxx}	4,7	1,9	2,2 (2,3; 2,1)	0,9	6,6	1,4	40	Aprobarbital
D 96 ^{xxx}	1,8	0,4	0,5	0,8	5,0	2,7	22	Phenobarbital

x Menge des ultrafiltrierbaren Barbiturates in Prozenten der Konzentration im Gesamtblut. Die eingeklammerten Zahlen geben die Menge in der Glaskörperflüssigkeit in Prozenten der Konzentration des Gesamtblutes an.

xx Die eingeklammerten Zahlen geben die Konzentrationen in den Proben vom rechten bzw. linken Auge an.

xxx Sichtbare Fäulnis.

Albumins, Substituenten am Barbitursäure-Molekül, P_H -Wert und die Gegenwart anderer Medikamente. Für Aprobarbital lagen die Werte bei 40 - 73 %, für Barbital bei 25 - 33 %.

In allen Fällen war die Barbiturat-Konzentration in der Leber höher als im Blut. Maximal betrug das Verhältnis der Werte von Leber / Blut 2,7. CURRY und SUNSHINE (1960) hatten bereits herausgefunden, daß dieser Wert unter 4 liegt, wenn mehr als 5 Stunden vergangen sind zwischen der Einnahme des Barbiturats und dem Zeitpunkt des Todes. Umgekehrt läßt ein Wert von über 4 den Schluß zu, daß der Tod innerhalb von 5 Stunden nach der Barbiturat-Einnahme eingetreten sein muß. Denn es ist bekannt, daß bei frühzeitigem Eintritt des Todes große Barbiturat-Mengen im Lebergewebe gefunden werden, während die Konzentration im Blut gering ist.

Eine Aufstellung der Barbiturat-Konzentrationen in den verschiedenen biologischen Substraten findet sich in der Tabelle 9 . Es lassen sich daraus ferner folgende letale Blutspiegel-Werte entnehmen:

Aprobarbital	2,8 - 10,4	mg/100 ml
Phenobarbital	1,8	mg/100 ml
Barbital (mit Meprobamat)	5,8	mg/100 ml
Barbital allein	6,8	mg/100 ml
Aprobarbital und Barbital	2,9 - 24,5	mg/100 ml
(der sehr niedrige Wert von 2,9 mg/100 ml fand sich bei einer 62-jährigen Frau mit einer Herzkrankheit).		
Phenobarbital und Amobarbital (gleichzeitig mit Kohlenmonoxyd)	3,6	mg/100 ml
Amobarbital	4,5	mg/100 ml

Demnach wird in einigen Fällen eine Diskrepanz gegenüber den von WINEK (1971) angegebenen Werten deutlich. Der mit 1,8 mg/100 ml verzeichnete letale Phenobarbital-Blutspiegel liegt deutlich

unter dem von WINEK aufgeführten Bereich von 8 - 15 mg/100 ml. Die Ursache für den niedrigeren Wert von 1,8 mg/100 ml bei FELBY und OLSEN (1969) liegt darin, daß gleichzeitig mit dem Barbiturat Alkohol aufgenommen wurde. Es ist bekannt, daß in Gegenwart von Alkohol ein niedrigerer Barbiturat-Spiegel zum Exitus führen kann.

Die Werte bezüglich der Barbital-Vergiftungen liegen bei FELBY und OLSEN (6,8 mg/100 ml) und bei WINEK (10 mg/100 ml) etwa in der gleichen Größenordnung.

Die letalen Blutspiegel für mittellang wirkende Barbiturate, zu denen Aprobarbital zu rechnen ist, sind bei FELBY und OLSEN (2,8 - 10,4 mg/100 ml) und WINEK (3 mg/100 ml und $>$) als fast identisch anzusehen.

Mit dem therapeutischen Phenobarbital-Blutspiegel befaßten sich RAVN-JONSEN, LUNDING und SECHER (1969).

Durch frühere Arbeiten anderer Autoren [FLEURY und GUINNEN-BAULT (1925), HALBERKAN und REICHE (1927), LOUS (1954)] war bereits bekannt, daß Phenobarbital in Form von p-Hydroxyphenobarbital ausgeschieden wird. Quantitative Bestimmungen lagen aber noch nicht vor. Deswegen nahmen RAVN-JONSEN, LUNDING und SECHER (1969) Analysen von Plasma und Urin eines Patienten vor, der mit großen Dosen Phenobarbital behandelt wurde.

Der 63-jährige, an Myasthenia gravis leidende Patient wurde einer längeren Behandlung mit insgesamt 620 mg Tubocurarin unterzogen. Als Hypnotikum erhielt er einleitend Narcodorm^(R) (480 mg). Danach wurde Phenobarbital gegeben, zunächst ergänzt durch 600 mg Nembutal^(R). Phenobarbital wurde 9 Tage lang mit Hilfe eines Magenschlauches in folgenden Dosen appliziert:

1. - 6. Tag:	4 x 200 mg	} insgesamt 6,4 g
7. - 8. Tag:	3 x 200 mg	
9. Tag:	1 x 200 mg und 2 x 100 mg	

Daneben erhielt der Patient insgesamt 1500 mg Phenergan^(R). Nahrung und Flüssigkeit wurden teilweise durch den Magenschlauch, zum anderen intravenös zugeführt.

Blutproben wurden 31 Tage lang täglich zur gleichen Zeit entnommen, erstmals 24 Stunden nach Beginn der Anaesthesie. Zur quantitativen Messung erwies sich die spektrophotometrische Methode als geeignet. 24-Stunden-Urin wurde 47 Tage lang gesammelt und auf seinen Gehalt an Phenobarbital und p-Hydroxy-phenobarbital geprüft. Direkte quantitative spektrophotometrische Bestimmungen waren meist nicht möglich, sie ließen sich erst nach vorangegangener Papierchromatographie durchführen. Bei Vorliegen sehr geringer Mengen ($> 0,1 \mu\text{g/ml}$ Urin) erwies sich die Dünnschichtchromatographie als geeignete Methode.

Die Plasma-Analysen ergaben einen Anstieg des Phenobarbital- (Phenaemal-) Plasmaspiegels von ca. $6 \mu\text{g/ml} = 0,6 \text{ mg/100 ml}$ bis zu maximal ca. $60 \mu\text{g/ml} = 6,0 \text{ mg/100 ml}$ am 9. Tag nach Beginn der Anaesthesie. Nach Absetzen der Medikation kam es zu einem geradlinigen Abfall der Werte mit einer Phenaemal-Elimination in 24 Stunden von 18 %, was einer biologischen Halbwertszeit im Plasma von $3 \frac{1}{2}$ Tagen entspricht.

Bei WINEK (1971) wird der therapeutische Phenobarbital-Blutspiegel mit ca. $1,0 \text{ mg/100 ml}$ angegeben, während $4 - 6 \text{ mg/100 ml}$ bereits als toxisch gewertet werden. Es ist anzunehmen, daß der therapeutische Blutspiegel nach Applikation der üblichen therapeutischen Dosis bestimmt wurde. Er entspricht in der Größenordnung etwa dem ersten von RAVN-JONSEN, LUNDING und SECHER (1969) ange-

gegebenen Wert von ca. 0,6 mg/100 ml, der 24 Stunden nach Beginn der Medikation gemessen wurde. In dem geschilderten Fall wurden dann unter klinischer Kontrolle 9 Tage lang große Dosen appliziert, um eine Narkose während der Curarisierung zu gewährleisten. Der Patient erwachte erst 64 Stunden nach der letzten Phenobarbital-Gabe. Der maximal erreichte Blutspiegel von 6,0 mg/100 ml ist also nicht als "therapeutisch" im üblichen Sinn zu werten. Da eine so hohe Konzentration zu einer länger anhaltenden Narkotisierung führt, wäre dieser Wert bei Vorliegen einer Vergiftung durchaus als toxisch einzustufen.

Die Analysen der Urin-Proben zeigten, daß die Ausscheidung von Phenaemal in Form von Phenobarbital und p-Hydroxyphenobarbital erfolgte, und daß beide Substanzen noch 38 Tage nach der letzten verabfolgten Dosis nachweisbar waren. Bis zu diesem Zeitpunkt konnten 3,08 g = $\sim$ 50 % der Gesamtdosis im Urin wiedergewonnen werden, davon etwa 66 % in Form von p-Hydroxyphenobarbital.

Die Urin-Untersuchungen wurden am 38. Tag nach der letzten Medikation eingestellt. Zu diesem Zeitpunkt war die Ausscheidung zwar noch nicht beendet, aber es ist unwahrscheinlich, daß noch etwa 50 % der insgesamt applizierten Dosis im Organismus retiniert blieben. Dieser Wert läßt sich auch nicht allein durch die Mängel des analytischen Verfahrens erklären. Die Möglichkeit einer faecalen oder anderen extrarenalen Ausscheidung wäre zu berücksichtigen. Ferner müßte die Exkretion bisher nicht bekannter Metaboliten evt. mit aufgespaltenem Ring in Erwägung gezogen werden. Es wäre entweder eine Öffnung des Barbitursäure-Ringes oder eine Dealkylierung zu 5-Phenyl-barbitursäure oder zu 5-Aethylbarbitursäure möglich. Mit Hilfe der angewandten analytischen Methode konnte nicht nachgewiesen werden, ob der nicht wiedergewonnene Phenobarbital-Anteil über einen der genannten Mechanismen ausgeschieden wurde.

Eine zusammenfassende Darstellung der Blutspiegel-Werte der verschiedenen Barbiturate ergibt folgende Übersicht:

Blutspiegel in mg/100 ml

Medikament	Therapeutisch	Toxisch	Letal
Amobarbital			4,5
Aprobarbital			2,8 - 10,4
Aprobarbital ^x und Barbital			19,8 - 24,5
Barbital			6,8
Barbital und Meprobamat			5,8
Phenobarbital	0,6 ^{xx} - 6,0 ^{xxx}		1,8
Phenobarbital und Amobarbital (gleichzeitig mit Kohlenmonoxyd)			3,6

x Bei einer 62-jährigen Frau mit einer Herzkrankheit wurde außerdem der sehr niedrige Wert von nur 2,9 mg/100 ml gefunden.

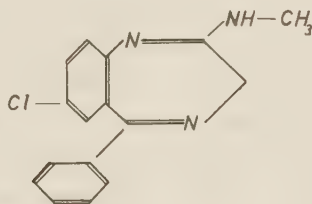
xx Gemessen 24 Stunden nach Beginn der Therapie.

xxx Gemessen am 9. Tag einer Langzeit-Therapie mit Dosen, die erheblich über der üblichen therapeutischen Dosierung lagen.

4) Chlordiazepoxid

Chlordiazepoxid (Librium) gehört in die Gruppe der Tranquillan-
tien. Es beeinflußt im Zentralnervensystem vor allem das limbische
System und ist bei Angst- und Spannungszuständen indiziert. Die
oralen Tagesdosen betragen 20 - 60 mg, wobei auf eine mögliche
Kumulation bei wiederholter Applikation zu achten ist.

Chlordiazepoxid ist 7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3 H-1,4-benzo-
diazepin-4-oxid und hat folgende Strukturformel:



Chlordiazepoxid

Da Chlordiazepoxid (Librium) bei psychiatrischer Therapie besonders
häufig Verwendung findet und zu toxischen Nebenwirkungen führen kann,
haben SMYTH und PENNINGTON (1963) Versuche zur Bestimmung
des Blutspiegels und der renalen Ausscheidung dieses Medikaments
durchgeführt.

Nach oraler Applikation von 100 mg Chlordiazepoxid an 9 freiwillige
Versuchspersonen wurden Plasma und Urin qualitativ und quantitativ
untersucht. Blutproben wurden im Zeitraum von einer Stunde bis zu sie-
ben Tagen nach der Gabe von Librium entnommen. Zur quantitativen
Messung reichten jeweils 3 ml Plasma aus, während für die qualitati-
ven Bestimmungen wegen des geringen Gehaltes an unverändertem Chlor-
diazepoxid im Plasma drei aufeinander folgende 10 ml-Plasma-Proben

zusammengenommen werden mußten.

Urinproben wurden zwischen 3 und 72 Stunden nach der oralen Librium-Applikation gesammelt.

Die qualitativen Bestimmungen wurden mikrokristallographisch, chromatographisch und spektrophotometrisch durchgeführt. Mit Hilfe dieser Methoden konnte unverändertes Chlordiazepoxid im Plasma und Urin nachgewiesen werden.

Die quantitativen Bestimmungen ergaben einen langsamen Anstieg der Chlordiazepoxid-Menge im Plasma und das Maximum der Konzentration 3 Stunden nach oraler Librium-Gabe. Die von SMYTH und PENNINGTON (1963) aufgestellte Tabelle (Nr. 10) zeigt den aus den Einzelwerten ermittelten durchschnittlichen Plasma-Spiegel.

Tabelle 10

Durchschnittliche Plasma-Konzentrationen von Chlordiazepoxid, berechnet aus den Werten, die bei 9 Versuchspersonen mit Hilfe quantitativer Analysen gefunden wurden.

Zeit nach oraler Applikation von 100 mg Chlordiazepoxid, in Stunden	Durchschnittlicher Chlordia- zepoxid - Spiegel in $\mu\text{g/ml}$
1	2,85
1,5	3,81
3	5,00
6	4,27
24	2,33
48	0,91
72	0,52

Von Bedeutung ist ferner der langsame Abfall des Plasmaspiegels während der ersten 48 Stunden. Die Analyse einzelner Plasmaproben ergab selbst nach 72 Stunden und nach 7 Tagen noch meßbare Chlordiazepoxid-Mengen. Weitere Versuche mit Hunden und Ratten deuten auf die Möglichkeit hin, daß Chlordiazepoxid vom Gewebe aufgenommen und dann langsam an das Plasma abgegeben wird.

In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen stehen die Chlordiazepoxid-Bestimmungen im Urin: Die maximale renale Ausscheidung findet nicht vor 24 - 30 Stunden nach der oralen Einnahme statt. Bei 4 Versuchspersonen konnte die gesamte renale Ausscheidung über 48 Stunden verfolgt werden. Daraus ergab sich, daß innerhalb dieses Zeitraumes nach der Chlordiazepoxid-Aufnahme durchschnittlich nur 0,8 % der oral applizierten Menge im Urin nachgewiesen werden konnte.

Plasma- und Urin-Untersuchungen weisen also übereinstimmend darauf hin, daß der Chlordiazepoxid-Stoffwechsel nur langsam abläuft und eine verzögerte Ausscheidung stattfindet. Diese Tatsache ist wichtig im Hinblick auf eine lange Behandlungsdauer mit Librium im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen.

Die Arbeiten von SMYTH und PENNINGTON (1963) ergaben einen therapeutischen Chlordiazepoxid-Plasmaspiegel von 0,52 - 5,00 $\mu\text{g/ml}$ = 0,052 - 0,5 mg/100 ml nach Aufnahme von 100 mg des Medikaments.

Mit der metabolischen Spaltung von ^{14}C -markiertem Chlordiazepoxid bei Mensch, Hund und Ratte haben sich KOEHLIN und Mitarb. (1965) beschäftigt, nachdem die Synthese und Chemie von Chlordiazepoxid bereits durch STERNBACH und Mitarb. (1960, 1961) beschrieben worden war. KOEHLIN und D'ARCONTE (1963) hatten mit einer empfindlichen und sehr spezifischen Methode die Halb-

wertszeit für Chlordiazepoxid im menschlichen Plasma nach oraler Gabe von 30 mg dieses Medikaments bestimmt und mit 20 - 24 Stunden angegeben.

In der vorliegenden Arbeit werden Untersuchungen mit Chlordiazepoxid- 2-C^{14} beschrieben. Die Versuche wurden erschwert durch eine ungewöhnliche Empfindlichkeit von ^{14}C -Chlordiazepoxid gegenüber Tageslicht und β -Strahlung, weswegen besondere Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden mußten. Die Messungen konnten chromatographisch durchgeführt werden.

Zwei Patienten bekamen oral Chlordiazepoxid enthaltende Gelatine-Kapseln. Tabelle 11 enthält die näheren Angaben.

Tabelle 11

Beschreibung der Patienten und Dosierung des Medikaments

Versuchsperson	Alter in Jahren	Gewicht in kg	Erkrankung	Applizierte C^{14} - Chlordiazepoxid-Menge	
				mg	$\mu\text{C}/\text{mg}$
LiH-1	62	71	Akutes pulmonales Ödem (Rekonvaleszent)	15,1	2,78
LiH-2	44	65	Hypertrophische Osteoarthropathie	14,7	1,84

Blutproben wurden vor der Applikation, weiterhin 1/2; 1; 2; 4; 8; 12 Stunden danach und schließlich täglich entnommen. Urinproben wurden am ersten Tag nach jeder Entleerung getrennt gesammelt, während an den darauffolgenden Tagen eine Untersuchung des 24-Stunden-Urins erfolgte. Der täglich gesammelte Stuhl wurde mit 50 %-igem Alkohol homogenisiert.

In der Tabelle 12 sind die Werte der renalen und faecalen Ausscheidung der Radioaktivität zusammengefaßt.

Tabelle 12

Renale und faecale Ausscheidung der Radioaktivität nach ^{14}C -
Chlordiazepoxid-Applikation beim Menschen

Ver- suchs- person	Dauer des Experi- ments in Tagen	Renale Ausscheidung			Faecale Aus- scheidung (kumulati- ver Pro- zentsatz der Dosis	^{14}C -Wie- dergewin- nung in den Ex- kreten (% der Dosis)
		Kumulati- ver Pro- zentsatz der Dosis	Maximaler Anteil (% der Do- sis/Stunde)	Halbwerts- zeit (in Tagen)		
LiH-1	12	61,1	0,45	3,0	20,2	81,3
LiH-2	9	34,2	0,24	3,5	3,7 ⁺	37,9 ⁺

+ Die Sammlung des Stuhls von LiH-2 war unvollständig.

Daraus geht hervor, daß bei der Versuchsperson LiH-1 61 % der Dosis im Urin ausgeschieden wurden, dagegen bei LiH-2 nur 34 %. Dennoch war die Exkretionshalbwertszeit mit 3,0 bzw. 3,5 Tagen ähnlich.

Die Konzentrationen von ^{14}C im Plasma, Blut und im Plasma nach Ex-
traktion mit 1,5 % Isoamyl-Alkohol enthaltendem Heptan sind der Abb. 2
zu entnehmen.

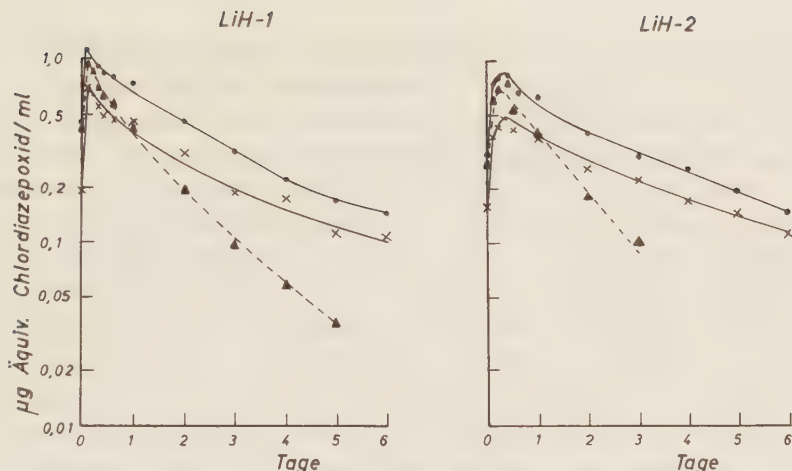


Abb. 2: Konzentrationen der Gesamt-Radioaktivität im Blut ($\times \rightarrow \times$), im Plasma ($\bullet \rightarrow \bullet$) und im Plasma nach Extraktion mit Heptan-1,5% - Isoamyl - Alkohol ($\blacktriangle \rightarrow \blacktriangle$) bei 2 Patienten nach oraler Gabe von 15mg ^{14}C -Chlordiazepoxid. Die Werte sind angegeben in μg -Äquivalenten von Chlordiazepoxid - C^{14} /ml.

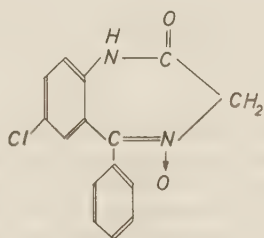
Das Maximum der Plasma-Radioaktivität zeigte bei beiden Versuchspersonen vor allem unverändertes Chlordiazepoxid und entsprach einem maximalen Chlordiazepoxid-Plasmaspiegel von $1,1 \mu\text{g}/\text{ml} = 0,11 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ nach 2 Stunden, bzw. $0,8 \mu\text{g}/\text{ml} = 0,08 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ nach 8 Stunden. Die Halbwertszeit der Gesamt-Radioaktivität im Plasma betrug bei LiH-1 1,8 Tage, bei LiH-2 3,0 Tage. Dagegen wurde eine Halbwertszeit des Chlordiazepoxid-Plasma-Spiegels von 22 - 24 Stunden ermittelt.

Der Chlordiazepoxid-Blutspiegel lag bei $0,75 \mu\text{g}/\text{ml} = 0,075 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ und bei $\sim 0,49 \mu\text{g}/\text{ml} = 0,049 \text{ mg}/100 \text{ ml}$.

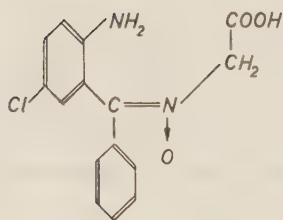
Eine Untersuchung des ausgeatmeten CO_2 ließ den Schluß zu, daß keine oxydative Spaltung des ^{14}C -markierten Diazepin-Ringes stattgefunden hatte.

Vergleichende Untersuchungen bei Mensch, Hund und Ratte zeigten, daß die metabolische Spaltung von ^{14}C -Chlordiazepoxid beim Menschen und Hund ähnlich verlief. Demgegenüber bestanden grundlegende Unterschiede hinsichtlich des Chlordiazepoxid-Stoffwechsels bei der Ratte.

Beim Menschen kommt es zunächst zu einer hydrolytischen Spaltung des Methylamino-Substituenten, wodurch ein Lactam-Derivat entsteht. Dieser Metabolit wird teilweise ausgeschieden, z. T. aber weiter gespalten zu einer Aminosäure, dem "geöffneten Lactam".



"Lactam"



"Geöffnetes Lactam"

Es ist noch nicht erforscht, wo diese Umwandlungen ablaufen, und welche enzymatischen Mechanismen dabei von Bedeutung sind. Versuche mit Ratten von HOOGLAND und Mitarb. (1966) lassen allerdings vermuten, daß das mikrosomale Oxydationssystem der Leber für den

Chlordiazepoxid-Metabolismus von Bedeutung ist.

Der "geöffnete Lactam"-Metabolit wird z.T. unverändert renal ausgeschieden, z.T. aber auch in eine Alkali-labile Verbindung umgewandelt, deren Struktur noch nicht bekannt ist. Eine metabolische Veränderung am Benzophenon-Anteil oder am 4 N-oxid konnte bei keiner der 3 Species nachgewiesen werden.

Akute Intoxikationen mit Substanzen wie Chlordiazepoxid kommen häufig vor, da die Patienten, denen derartige Medikamente verordnet werden, prädestiniert dafür sind, Suizid-Versuche zu unternehmen [CRUZ, CRAMER und PARRISH (1967)]. Vergiftungen mit Chlordiazepoxid verlaufen im allgemeinen leicht. Die am häufigsten auftretenden Symptome sind Schläfrigkeit, Ataxie und Sprachstörungen. Selbst nach hohen Dosen halten die Symptome meist nicht länger als 48 Stunden an. Die letale Dosis von Chlordiazepoxid beim Menschen ist nicht genau bekannt, es liegen aber Berichte vor, daß die Einnahme von 1000 - 2250 mg nicht zum Exitus führte [ZBINDEN und Mitarb. (1961), JENNER und PARKIN (1961), HINES (1960)]. Bei den beobachteten Todesfällen nach Einnahme von Chlordiazepoxid waren meist andere Psychopharmaka gleichzeitig aufgenommen worden [McBAY (1966), HAGSTAM und LINDHOLM (1964)].

CRUZ, CRAMER und PARRISH (1967) berichten über eine 43-jährige Frau, die 18 Stunden vor der Klinik-Aufnahme etwa 4000 mg Pentobarbital, eine unbekannte Menge Chlordiazepoxid, Ethchlorvynol (Placidyl), eine Mischung von Amobarbital und Secobarbital (Tuinal), Propoxyphen und Alkohol eingenommen hatte. Zur Zeit der Klinikeinweisung befand sie sich im tiefen Coma. Corneal-, Pharyngeal- und die tiefen Sehnenreflexe fehlten. Die Pupillen waren gleich weit und reagierten auf Lichteinfall. Über den basalen Lungenpartien waren beiderseits Rasselgeräusche zu hören. Die eingeleitete Therapie um-

faßte Intubation und Beatmung, die Applikation von vasopressorischen Substanzen und eine über 10 Stunden andauernde Hämodialyse. Nach 10 Stunden reagierte die Patientin auf Schmerzreize, nach 20 Stunden war sie ansprechbar. Trotz dieser allgemeinen Besserung des Befindens trat Fieber auf, und die Rasselgeräusche über beiden Lungen wurden stärker. Röntgenologisch konnten bilaterale pneumonische Infiltrate nachgewiesen werden. Das aus der endotrachealen Tube aspirierte Sekret enthielt *Escherichia coli* und *Diplococcus pneumoniae*. Die Patientin bekam deswegen alle 4 Stunden 1 g Cephalotin i.v.. 36 Stunden später kam es zu einem Herzstillstand mit Ateminsuffizienz. Trotz der eingeleiteten Wiederbelebungsversuche starb die Patientin 4 Stunden später.

Die Bestimmung der Blutspiegel der verschiedenen Substanzen vor Beginn der Hämodialyse hatte folgende Werte ergeben:

Chlordiazepoxid	:	2,4 mg/100 ml
Barbiturate	:	4,5 "
Ethchlorvynol	:	0 "
Alkohol	:	140 "

Nach der Dialyse betrug der Barbituratspiegel 1,6 mg/100 ml und der Chlordiazepoxid-Spiegel 1 mg/100 ml (Abb. 3). Dennoch ließ sich in der Dialyse-Flüssigkeit kein Diazepoxid nachweisen. Die Ursache dafür liegt vermutlich in den geringen Konzentrationen, die nicht erfaßt werden konnten. Die Grenze der Leistungsfähigkeit der angewandten analytischen Methode liegt bei 0,1 µg/ml.

Nach Beendigung der Dialyse fiel der Chlordiazepoxid-Spiegel innerhalb von 30 Stunden nur um 0,3 mg/100 ml. Es ist unwahrscheinlich, daß der anfängliche schnelle Abfall des Blutspiegels auf den Metabolismus oder die Exkretion des Medikaments zurückzuführen war. Vielmehr weist das Absinken des Chlordiazepoxid-Spiegels während der

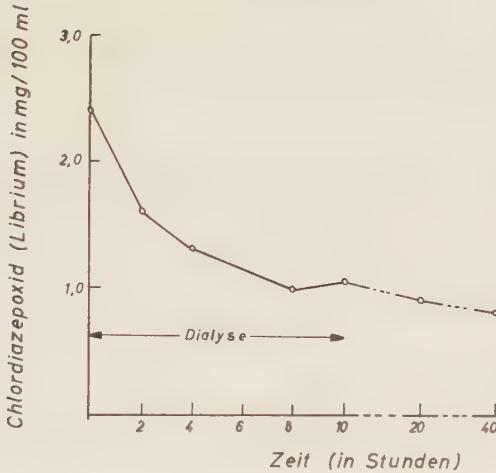


Abb. 3: Chlordiazepoxid-Plasmaspiegel während und nach der Dialyse.

Dialyse auf die Wirksamkeit dieser therapeutischen Maßnahme im Falle von Intoxikationen hin.

Die Bestimmung von Chlordiazepoxid-Hydrochlorid erfolgte spektrofluorometrisch. Die Analysen wurden in zweifacher Ausführung vorgenommen. Gleichzeitig wurde Kontroll-Plasma analysiert und Plasma, dem 5 µg Chlordiazepoxid zugesetzt worden war.

CRUZ und Mitarb. (1967) zitieren ferner Blutspiegel-Werte, die von anderen Autoren veröffentlicht wurden (Tabelle 13).

Tabelle 13

Chlordiazepoxid-Blutspiegel nach oraler Aufnahme dieses
Medikaments

Autoren	Eingenommene Dosis Chlor- diazepoxid	Blutspiegel in mg/100 ml	Zeit nach der Einnahme, in Stunden
KOECHLIN / D'ARCONTE (1963)	30 mg	0,13 - 0,20	2-4
	500 mg	2,5	-
SCHAEFFER (1942)	425 mg	0,9	20
JUUL (1964)	320 mg	1,35	-

In der vorliegenden Arbeit wurden keine näheren Angaben darüber gemacht, ob die Einnahme dieser hohen Dosen von 320 mg, 425 mg und 500 mg Chlordiazepoxid im Rahmen einer psychiatrischen Therapie oder in suizidaler Absicht erfolgte. Es ist auch nicht bekannt, ob es zu Intoxikationserscheinungen oder zum Exitus kam. Deswegen müssen diese Werte im Rahmen dieser Arbeit unberücksichtigt bleiben.

CRUZ und Mitarb. (1967) berichten ferner über ambulante Patienten, die alle 6 Stunden 100 mg Chlordiazepoxid i.m. erhielten, und bei denen Blutspiegel von 3,5 - 3,8 mg/100 ml beobachtet wurden. Die Dosierung geht weit über die im allgemeinen applizierte Dosis von 20 - 60 mg/die hinaus. In Korrelation dazu stehen die hohen Blutspiegel, die beträchtlich über dem von anderen Autoren ermittelten therapeutischen Bereich liegen und sogar die Werte für letale Blutspiegel [2 mg/100 ml bei WINEK (1971) und 2,4 mg/100 ml

bei CRUZ, CRAMER und PARRISH (1967)] überschreiten. Wegen dieser Diskrepanzen wären nähere Angaben über die Patienten und die Dauer der Therapie von besonderer Bedeutung. Da diese Daten fehlen, kann nur vermutet werden, daß es sich um Patienten handelte, bei denen eine Langzeittherapie mit Chlordiazepoxid notwendig war. Infolgedessen könnte es zur Gewöhnung gekommen sein, die eine Dosis-Steigerung erforderte. Die daraus resultierenden hohen Blutspiegel könnten dann durchaus Werte erreichen, die bei anderen Patienten zum Exitus führen würden.

Tabelle 14 gibt eine Darstellung aller hier gesammelten, verwertbaren Angaben über die Chlordiazepoxid-Blutspiegel.

Tabelle 14 Chlordiazepoxid - Blutspiegel

Autoren	Therapeutisch		Toxisch		Letal	
	Gehalt an Chlordiazepoxid	Aufgenommene Dosis	Gehalt an Chlordiazepoxid	Aufgenommene Dosis	Gehalt an Chlordiazepoxid	Aufgenommene Dosis
SMYTH u. PENNINGTON (1963)	0,052 - 0,5 mg/100 ml	100 mg (Einzeldosis)				
KOECHLIN u. Mitarb. (1965)	0,075 mg/100 ml	15,1 mg *				
	0,049 mg/100 ml	14,7 mg *				
CRUZ, CRAMER u. PARRISH (1967)					2,4 mg/100 ml	unbekannt
KOECHLIN u. D'ARCONTE (1963)	0,13 - 0,20 mg/100 ml	30 mg				
CRUZ, CRAMER u. PARRISH (1967)	3,5 - 3,8 mg/100 ml	alle 6 Stunden 100 mg i.m.				
WINEK (1971)	0,1 - 0,2 mg/100 ml	unbekannt	0,55 mg/100 ml	unbekannt	2 mg/100 ml	unbekannt

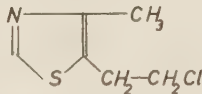
* ¹⁴C-Chlordiazepoxid

Aus der Tabelle 14 ergeben sich folgende Chlordiazepoxid-Blutspiegel-Werte, in mg/100 ml:

Therapeutisch	Toxisch	Letal
0,049 - 0,5 (Bei extrem hoher Dosierung von 100 mg i.m. alle 6 Stunden) : 3,5 - 3,8	0,55	2 - 2,4

5) Chlormethiazol

Chlormethiazol (Distraneurin) ist 5-(2-Chloräthyl)-4-methylthiazol. Es zeigt wegen seiner zentral dämpfenden Wirkung einen günstigen therapeutischen Effekt bei Erregungszuständen jeder Genese. Seit 1957 wird es vor allem zur symptomatischen Therapie des Deli-



Chlormethiazol

rium tremens verwendet. Die Dosierung liegt unter stationären Bedingungen zwischen 5 und 8 g p.o. pro Tag. (KUSCHINSKY, 1970). Aufgrund der geringen Nebenwirkungen gibt es praktisch keine Kontraindikation. Im allgemeinen wird Distraneurin in akuten Fällen intravenös appliziert. Die aus der stationären Behandlung entlassenen Patienten erhalten danach häufig eine orale Dauermedikation. Dabei ist jedoch zu bedenken, daß diese Patienten, die zum Alkoholabusus neigen, auch allgemein labil sind und in Konfliktsituationen in suizidaler Absicht eine Überdosis des Medikaments einnehmen könnten. Über einen solchen Fall berichten BURMEISTER, IBE und BEYER (1966).

Eine 27-jährige Frau, die seit zwei Jahren Alkoholikerin war, hatte sich einer 4-wöchigen Entziehungskur unterzogen. Die stationär begonnene Chlormethiazol-Therapie wurde nach der Entlassung ambulant fortgesetzt mit 2 - 3 Tabletten täglich. Drei Monate später unternahm die Patientin einen Suizidversuch mit 15 Tabletten = 7,5 g Distraneurin (= 137 mg/kg Körpergewicht). 2 1/2 Stunden nach Einnahme des Medikaments wurde sie bewußtlos aufgefunden und eine Stunde später in komatösem Zustand ins Krankenhaus gebracht.

Im Vordergrund der klinischen Symptomatik stand die Ateminsuffizienz, daneben eine maximal gesteigerte Salivation, weswegen eine tracheale Intubation vorgenommen wurde. Auffällig waren ferner die auf 35,2 Grad erniedrigte Rektaltemperatur, schlaffer Muskeltonus, erloschene Muskeleigenreflexe, träge Reaktionen der mittelweiten Pupillen auf Lichteinfall, erloschene Cornealreflexe und ein Blutdruck von 100/70 mm Hg.

Neben einer intravenösen Dauertropfinfusion erhielt die Patientin 1/8 mg Strophantin, 10 mg Dipyridamol und Atropin. Das Befinden besserte sich innerhalb weniger Stunden, so daß die Patientin bereits am nächsten Tag entlassen werden konnte.

Für die toxikologischen Untersuchungen standen folgende Substrate zur Verfügung:

- 100 ml Magensaft,
- 4 Urinproben, die in 4- bzw. 6-Stunden-Portionen mit dem Blasenkatheter gewonnen wurden,
- in 4- bzw. 6-stündlichen Intervallen entnommenes Venenblut.

Mit Hilfe spektrophotometrischer Analysen konnte Distraneurin nur im Mageninhalt nachgewiesen werden. Da andere Versuche ergeben hatten, daß mit dieser Methode nur etwa 50 % der Substanz erfaßt werden können, muß der gefundene Wert von 258,6 mg/100 ml verdoppelt werden.

Alle Urin- und Blutproben zeigten keine für Chlormethiazol charakteristischen Absorptionskurven.

Die als wichtigster Metabolit bekannte Methylthiazolessigsäure konnte mit der spektrophotometrischen Methode nicht erfaßt werden.

Dagegen wurden mit Hilfe papierchromatographischer Untersuchungen zahlreiche Verbindungen gefunden, die als Metaboliten von Distraneurin gedeutet wurden. Diese Beobachtung und die negativen spektrophotome-

trischen Urin- und Blutbefunde weisen darauf hin, daß Chlormethiazol auch nach Aufnahme toxischer Dosen sehr schnell abgebaut wird. Im einzelnen sind Metabolismus und Ausscheidung von Chlormethiazol zwar noch nicht erforscht. Aber Versuche auch anderer Autoren [IMAI (1960); ALLGÉN, LINDBERG und ULLBERG (1963)] lassen übereinstimmend auf eine schnelle, hauptsächlich renale Ausscheidung der Metaboliten schließen. Das gilt vor allem für die parenterale Applikation. Bei oraler Aufnahme ist die Resorption verzögert. Als Ursache dafür wird die Herabsetzung von Tonus und Motilität im Bereich des Magen-Darm-Kanals angesehen. Versuche SVEDINS (1963) am isolierten Meerschweinchen-darm bestätigen diese Annahme.

BURMEISTER und Mitarb. (1966) berichten abschließend über die Diskrepanz ihrer Untersuchungsergebnisse gegenüber denen von ALLGÉN, LINDBERG und ULLBERG (1963). Demnach führte eine orale Dosis von 1,0 g Distraneurin nach 6 Stunden zu einer Serum-Konzentration von 0,2 - 1,1 mg%. Nach intravenöser Gabe zeigte sich im Urin ein maximaler Gehalt von 2,4 mg%. Die Ursache für diese unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse wurde nicht diskutiert.

Das Fehlen von Chlormethiazol und seiner Metaboliten im Serum würde aber eher den klinischen Erfahrungen entsprechen, wonach die Substanz in kurzen Abständen immer wieder gegeben werden muß, um therapeutisch wirksam zu sein. In Übereinstimmung damit steht auch die Beobachtung, daß die akut lebensbedrohliche Phase nach einer Intoxikation nur wenige Stunden andauert. Der Grund hierfür liegt in der schnellen Ausscheidung, weswegen auch bei Vergiftungen keine Diurese-fördernden Maßnahmen notwendig sind.

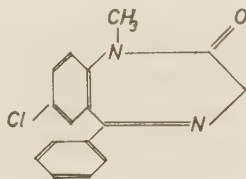
Im Hinblick auf Vergiftungen mit Distraneurin muß also darauf hingewiesen werden, daß negative Ergebnisse der Serum-Analysen eine Intoxikation mit dieser Substanz nicht ausschließen.

Chlormethiazol - Blutspiegel

	Toxischer Blutspiegel (nach Aufnahme einer Einzeldosis von 7,5 g p. o.)
Chlormethiazol (Distraneurin)	Nicht meßbar

6) Diazepam

Diazepam (Valium) ist 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on und gehört in die Gruppe der Tranquilizer. Es wird im allgemeinen in einer Dosierung zwischen 4 und 40 mg/die bei Angst- und Spannungszuständen, vegetativer Dystonie und auch bei Muskelspasmen gegeben. Es ist außerdem indiziert bei psychoneurotischen Störungen im Kindesalter. Der Angriffspunkt dieses Benzodiazepin-Derivates ist vor allem im limbischen System des ZNS lokalisiert. Diazepam hat folgende Strukturformel:



Diazepam

Da Diazepam in der psychiatrischen Therapie häufige Verwendung findet, besteht die Gefahr, daß die Patienten die verordnete therapeutische Dosis überschreiten, und daß es zu Intoxikationen kommt. Deswegen erschien es notwendig, ein schnelles, genaues und empfindliches Verfahren zur Bestimmung von Valium zu entwickeln, um anhand des ermittelten Blutspiegels Überdosierungen diagnostizieren zu können.

Die bisherigen analytischen Methoden waren wegen der notwendigen mehrfachen Extraktionen und der vielen Waschvorgänge zu zeitraubend. Das 1970 von FOSTER und FRINGS eingeführte gaschromatographische Verfahren läßt sich in weniger als einer Stunde durchführen. Es beinhaltet eine Chloroform-Extraktion von 2 ml Serum, die Konzentrierung des Extrakts und die gaschromatographische Analyse. Dabei erscheint ein deutlicher peak mit einer Retentionszeit von 9,6 min. ohne störende

Interferenzen (Abb. 4). Bestimmungen anderer häufig verordneter Medikamente mit der gleichen Methode ergaben andere Retentionszeiten, so daß es nicht zu Überlagerungen mit dem Valium-peak kam.

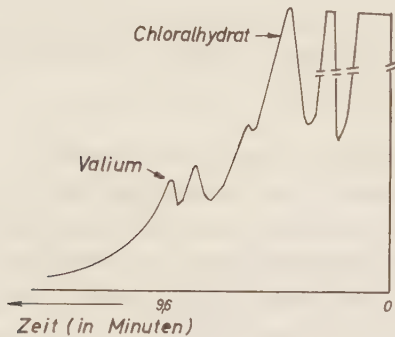


Abb.4: Chromatogramm eines Serumextrakts von einem Patienten während der Behandlung mit einer Valium-Erhaltungsdosis.

Die Autoren berichten über einen stationär aufgenommenen Patienten, der viermal täglich 5 mg Valium bekam, daneben Chloralhydrat und Bisacodyl (Dulcolax). Nachdem die Erhaltungsdosis die optimale Wirksamkeit erreicht hatte, wurde 30 min. nach oraler Gabe von 5 mg Valium eine Blutprobe entnommen. Der Serumspiegel betrug $33 \mu\text{g}/100 \text{ ml} = 0,033 \text{ mg}/100 \text{ ml}$.

Dieser Wert ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Analysen von DE SILVA und Mitarb. (1966), die bei einer fortlaufenden Therapie mit 30 mg Valium/die eine Blutkonzentration von $50\text{-}100 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$

■ 0,05 - 0,1 mg/100 ml feststellten. Bei einer einzigen Valium-Applikation von 100 mg erschien die höchste Valium-Konzentration im Blut nach 1 - 2 Stunden mit 10 µg/100 ml ■ 0,01 mg/100 ml.

Mit der Bestimmung des Diazepam-Blutspiegels beschäftigten sich ebenfalls VIALA und CANO (1969) im Rahmen einer Versuchsreihe. Sechs Kinder beiderlei Geschlechts (4 Mädchen und 2 Jungen) erhielten je eine Einzeldosis Diazepam. Vor der Applikation wurde zur Kontrolle eine Blutprobe entnommen.

Jedes Kind bekam zunächst nüchtern eine Einzelgabe von 0,36 mg/kg Körpergewicht Diazepam in Form von Tropfen. Nach mindestens 8 Tagen konnte nachgewiesen werden, daß kein unverändertes Diazepam mehr im Blut enthalten war. Gleichzeitig wurde der eventuell noch vorhandene Gehalt an N-Demethyl-Diazepam bestimmt, einem Diazepam-Metaboliten, der länger im Blut nachweisbar bleibt als die ursprüngliche Substanz. Später erhielten die Kinder die gleiche Diazepam-Dosis in Form von Sirup.

Die erste Blutentnahme erfolgte eine Stunde nach der Applikation. Gleichzeitig wurde für die ganze Dauer des Experiments eine Infusion mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung angelegt. Auf diese Weise konnten bei den folgenden Blutentnahmen weitere Injektionen vermieden werden, ohne daß die Blutmenge merklich erhöht worden wäre. Die nächsten Blutproben wurden 2, 3, 4, 5, 6 und 8 Stunden nach der Applikation entnommen. Es wurde darauf geachtet, daß die entsprechenden Blutentnahmen bei den einzelnen Versuchspersonen jeweils zur gleichen Tageszeit erfolgten.

Die Kinder mußten mindestens 6 Stunden nüchtern bleiben, danach durften sie eine leichte Mahlzeit zu sich nehmen.

Tabelle 15 : Applikation von Diazepam in Form von Tropfen in einer Dosierung von 0,36 mg/kg Körpergewicht (bei Kindern)

Ver- suchs- person	Ge- schlecht	Alter (in Jahren (A) und Monaten (M))	Gewicht in kg	Diazepam-Blutspiegel in Nanogramm/ml						
				1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h
G. B.	F	12A 6M	38, 7	388	278	209	232	174	167	160
D. N.	F	7A 6M	20	440	307	255	180	164	159	155
R. A.	F	12A	40	440	325	305	232	200	170	180
M. C.	F	13A 6M	40	197	372	275	197	140	118	136
D. A.	M	12A	35	154	410	243	150	146	154	143
Z. N.	M	15A 9M	40, 3	371	255	174	144	126	130	122
Durchschnittswerte				332	324, 5	243, 5	189	158	148	149
Mittlere Fehlerbreite				50, 9	23, 7	18, 7	15, 6	10, 9	8	8, 2

Für die Bestimmung wurde die Technik nach DE SILVA (1964) verwendet, an der einige Modifikationen vorgenommen wurden. Die Extraktion von Diazepam aus dem Gesamtblut ließ sich mit Hilfe von Äther bei einem P_H von 6,8 - 6,9 durchführen. Einer schnellen Reinigung der sauren Phase durch Auswaschung mit Äther folgte die Hydrolysierung zu Methylamino-chloro-benzophenon bzw. Amino-chloro-benzophenon durch Aufkochen in salzsaurem Milieu. Nach Neutralisation, einer weiteren Extraktion mit Äther und Verdampfung der Äther-Lösung wurde der Rückstand gaschromatographisch analysiert.

Die Ergebnisse der Analysen nach der Applikation von Diazepam in Form von Tropfen und die näheren Angaben über die Versuchspersonen sind in der Tabelle 15 zusammengefaßt.

Die Abbildung 5 verdeutlicht das Absinken des Diazepam-Blutspiegels anhand einer aus den Durchschnittswerten ermittelten Kurve.

Bei 4 Versuchspersonen trat der maximale Diazepam-Blutspiegel von 371 - 440 ng/ml = 0,0371 - 0,044 mg/100 ml eine Stunde nach der Applikation auf. Darauf kam es zu einem schnellen Abfall, bis die Blutspiegel in der 5. bis 8. Stunde relativ konstante Werte zeigten. Bei den beiden anderen Kindern wurde die maximale Konzentration von 372 bzw. 410 ng/ml = 0,0372 bzw. 0,041 mg/100 ml nicht vor der zweiten Stunde erfaßt. Es könnte aber sein, daß diese Werte bereits zwischen der 1. und 2. Stunde erreicht wurden. Der in der 3. Stunde beginnende Abfall des Blutspiegels verlief in der gleichen Form wie bei den vorher erwähnten 4 Versuchspersonen. In jedem Fall war vom 8. Tag an kein unverändertes Diazepam mehr im Blut nachweisbar.

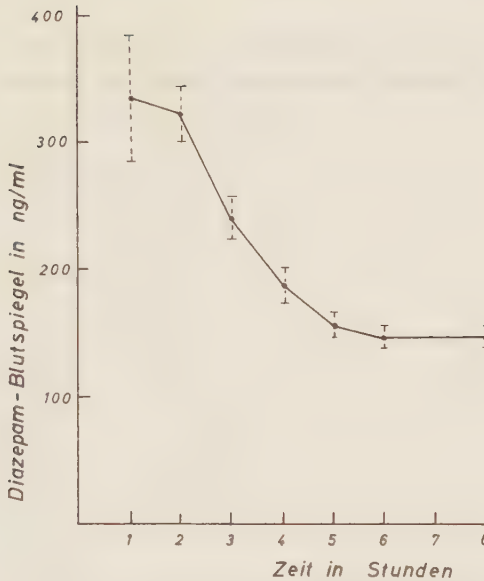


Abb. 5: Diazepam-Blutspiegel bei Kindern nach Gabe von 0,36 mg/kg Körpergewicht des Medikaments in Form von Tropfen. (Durchschnittliche Kurve und mittlere Abweichungen).

Die beobachteten Differenzen lassen sich vielleicht auf individuelle Unterschiede bezüglich Absorption und Metabolismus des Medikaments - eventuell in Verbindung mit dem Krankheitszustand der Versuchspersonen - zurückführen.

Der Metabolit N-Demethyl-Diazepam trat erst 4 Stunden nach der Einnahme des Medikaments im Blut auf, also später als das Diazepam selbst. Er blieb aber länger im Blut enthalten; am 8. Tag waren immer noch einige Nanogramm/ml nachweisbar.

Tabelle 16 : Applikation von Diazepam in Form von Sirup in einer Dosierung von 0,36 mg/kg Körpergewicht (bei Kindern).

Versuchs- person	Ge- schlecht	Alter in Jahren (A) und Monaten (M)	Gewicht in kg	Diazepam-Blutspiegel in Nanogramm/ml						
				1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h
G. B.	F	12A 6M	38, 7	89	182	307	202	176	180	170
D. N.	F	7A 6M	20	155	313	263	202	133	160	161
R. A.	F	12A	40	155	267	185	180	148	142	148
M. C.	F	13A 6M	40	113	176	280	164	170	168	136
D. A.	M	12A	35	95	210	296	230	140	145	150
Z. N.	M	15A 9M	40, 3	145	255	278	232	157	134	174
Durchschnittswerte				125	234	268	202	154	155	166, 5
Mittlere Fehlerbreite				12, 3	21, 8	17, 7	10, 9	23, 9	7, 1	5, 8

Auch die Versuchsreihe nach Applikation von Diazepam in Form von Sirup wurde mit Hilfe einer Tabelle (16) und anhand einer Abbildung (6) näher erläutert.

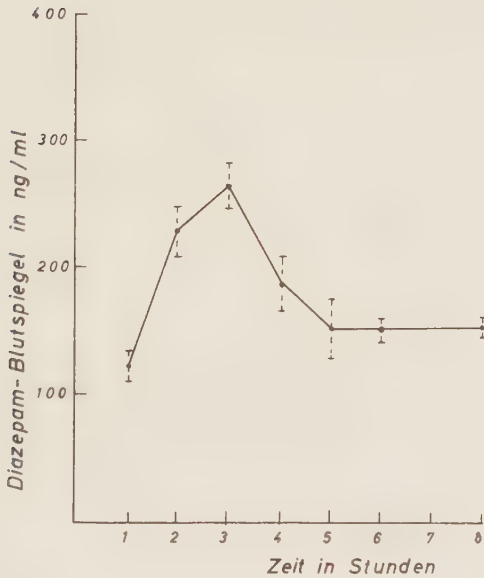


Abb. 6: Diazepam-Blutspiegel bei Kindern nach Gabe von 0,36 mg/kg Körpergewicht des Medikaments in Form von Sirup. (Durchschnittliche Kurve und mittlere Abweichungen).

Eine Stunde nach der Applikation lagen die Blutspiegel des unveränderten Diazepams in einem Bereich von $89 - 155 \text{ ng/ml} = 0,0089 - 0,0155 \text{ mg/100 ml}$. Bei 4 Versuchspersonen wurden die maximalen Werte von $278 - 307 \text{ ng/ml} = 0,0278 - 0,0307 \text{ mg/100 ml}$ nach 3 Stunden erreicht, während die höchsten Blutspiegel (267 bzw. $313 \text{ ng/ml} = 0,0267$ bzw. $0,0313 \text{ mg/100 ml}$) bei den beiden anderen bereits nach der 2. Stunde gemessen wurden. In allen Fällen kam es nach Erreichen des Gipfels zu einem schnellen Abfall bis zur 5. Stunde. In dem Zeitraum von der 5. bis zur 8. Stunde hielten sich die Werte annähernd konstant.

Vor der Sirup-Applikation waren immer noch Spuren von N-Demethyl-Diazepam im Blut vorhanden gewesen. Die Konzentrationen stiegen nicht vor der 5. oder 6. Stunde nach Gabe des Sirups an. Nach der 8. Stunde wurde ein Gehalt von $30-40 \text{ ng/ml} = 0,003 - 0,004 \text{ mg/100 ml}$ nicht überschritten.

Vergleiche zwischen den Blutspiegel-Werten der beiden Applikationsformen von Diazepam zeigen, daß die maximalen Werte nach Gabe der Tropfen in der Mehrzahl der Fälle innerhalb von einer Stunde auftraten, beim Sirup dagegen erst nach 3 Stunden. Daraus geht hervor, daß die Absorption der Tropfen schneller erfolgte. Darüber hinaus lagen auch die maximalen Werte nach Gabe der Tropfen höher.

Eine vergleichende Beurteilung aller Diazepam-Blutspiegel-Werte zeigt folgendes Ergebnis: Nach Applikation einer Einzeldosis geben DE SILVA, KOEHLIN und BADER (1966) einen Wert von $0,01 \text{ mg/100 ml}$ an. Bei fortlaufender Therapie wurde von FOSTER und FRINGS (1970) ein Blutspiegel von $0,033 \text{ mg/100 ml}$ ermittelt. Er kann bei einer Langzeittherapie aber auch höhere Werte erreichen, wie DE SILVA und Mitarb. (1966) nachweisen konnten ($0,05 - 0,1 \text{ mg/100 ml}$). Die von WINEK (1971) angegebenen Blutspiegel erreichten sogar noch höhere Werte von $0,05 - 0,25 \text{ mg/100 ml}$.

VIALA und CANO (1969) ermittelten nach Gabe einer Einzeldosis bei Kindern Blutspiegel-Werte von 0,0089 - 0,044 mg/100 ml.

Es ist anzunehmen, daß die Höhe der gemessenen Blutspiegel in Relation zur Dauer der Therapie, zur Höhe der applizierten Dosen und zum Zeitpunkt der Blutanalysen steht. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren kann der therapeutische Blutspiegel von Diazepam bei Erwachsenen mit 0,01 - 0,1 mg/100 ml und bei Kindern in einem Bereich von 0,0089 - 0,044 mg/100 ml angegeben werden.

Eine detaillierte Aufstellung der therapeutischen Diazepam-Blutspiegel-Werte zeigt folgende Tabelle:

Diazepam - Blutspiegel

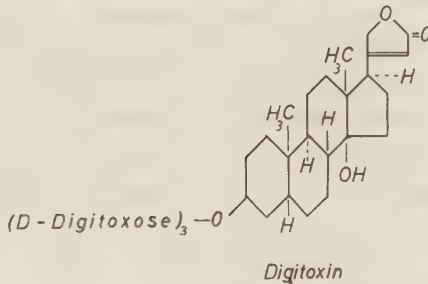
Dosierung	Therapeutischer Blutspiegel in mg/100 ml		
	Nach einer Einzeldosis		Bei fortlaufender Therapie (Erwachsene)
	Erwachsene	Kinder	
5 mg/die	0,01	0,0089 - 0,044	0,033
30 mg/die			0,05 - 0,1
100 mg			
0,36 mg/kg Körpergewicht			

Die von WINEK (1971) angegebenen Werte von 0,05 - 0,25 mg/ml lassen sich nicht in diese Aufstellung eingliedern, da die näheren Angaben über das Alter der Patienten und die Dosierung fehlen.

7) Digitalis - Glykoside

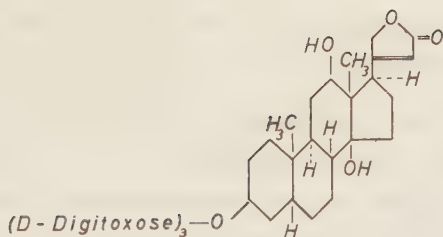
Digitalis-Glykoside sind herzwirksame Pharmaka mit einem positiv inotropen Effekt. Sie sind deswegen indiziert bei Herzinsuffizienz zur Steigerung der Kontraktionskraft der Herzmuskulatur. Allen Digitalis-Glykosiden ist das Cyclopentanoperhydrophenantren-Gerüst mit folgenden Substituenten gemeinsam: eine mit Zucker verätherte OH-Gruppe am C_3 in β -Stellung, eine OH-Gruppe in C_{14} -Stellung und ein ungesättigter Lactonring am C_{17} in β -Stellung.

Digitoxin ist $3\beta, 14\beta$ -Dihydroxy- 5β -card-20(22)-enolid-3-tridigitoxosid = Digitoxigenin-3-tridigitoxosid und hat folgende Strukturformel:



Es wird zu Beginn der Therapie in einer Dosierung von 0,5 - 1,2 mg/die oral gegeben. Später ist zur vollen Digitalisierung nur noch die Erhaltungsdosis von 0,1 - 0,2 mg/die notwendig.

Die Anfangsdosis von Digoxin = $3\beta, 12\beta, 14\beta$ -Trihydroxy- 5β -card-20(22)-enolid-3-tridigitoxosid = Digoxigenin-3-tridigitoxosid beträgt 1,0 - 3,0 mg/die, die Erhaltungsdosis 0,25 - 0,75 mg/die.



Digoxin

Im Laufe der letzten Jahre wurden etliche Methoden zur Bestimmung von herzwirksamen Glykosiden im Blut vorgeschlagen. Diese Verfahren sind jedoch entweder zu ungenau, oder der zeitliche und technische Aufwand ist zu groß. 1970 hat GJERDRUM die LOWENSTEIN'sche Methode modifiziert und dadurch ein Verfahren erarbeitet, das zur routinemäßigen Bestimmung von Digitalis geeignet ist.

Diesen Messungen liegt folgendes Prinzip zugrunde: Die hohen K- und die niedrigen Na-Ionen-Konzentrationen in den Zellen werden durch einen aktiven transmembranalen Transport aufrecht erhalten. Die Energie für diesen dem Konzentrationsgefälle entgegengerichteten Ionen-Transport wird durch ATP bereitgestellt. Die Freisetzung dieser Energie katalysiert ein spezifisches Enzym, die Na-K-aktivierte ATP-ase. Die Wirkung der herzaktiven Digitalis-Glykoside beruht darauf, daß sie den Kationen-Transport durch Hemmung dieses Enzyms vermindern. Die für dieses Phänomen verantwortliche spezifische Gruppe des Steroid-Moleküls ist der am C₁₇ in β -Stellung befindliche ungesättigte Lacton-Ring. LOWENSTEIN (1965, 1966) benutzte dieses Phänomen der Hemmung des Kationen-Transportes, um die Digitalis-Konzentration im Blut zu bestimmen. Er hat den Transport der Kationen durch die Membranen normaler Erythrocyten in Gegenwart von Digitalis gemessen. Da sich die Zellen gegenüber radioaktivem Rubidium genauso wie gegenüber Ka-

lium verhalten, wurde der Kationen-Transport mit Hilfe von ^{86}Rb verfolgt.

GJERDRUM (1970) hat diese Methode verbessert und zugleich vereinfacht. Er gibt folgendes Standard-Verfahren an:

- 1) Extraktion von Digitalis aus dem Serum mit Hilfe von Dichloromethan.
- 2) Verdampfung von Dichloromethan im Wasserbad.
- 3) Inkubation: nach Auflösen des getrockneten Extraktes in Rubidium-Lösung (mit $1,0 \mu\text{C}$) Inkubation mit einer Suspension menschlicher Erythrocyten in isotonischer NaCl-Lösung.
- 4) Die nachfolgende Bestimmung der Rubidium-Aufnahme ist auf zweierlei Weise möglich:
 - a) Messung des extrazellulären ^{86}Rb mit Hilfe eines Flüssigkeits-Szintillations-Zählers,
 - b) Messung des intrazellulären ^{86}Rb durch einen Bohrloch-Szintillations-Zähler. Dieses Verfahren erscheint weniger geeignet, weil es aufwendiger ist, und weil zahlreiche Waschvorgänge zu einem Verlust von Zellen und damit von Radioaktivität führen könnten.

Die Genauigkeit der Extraktionsmethode hat GJERDRUM (1970) durch wiederholte Bestimmungen von Plasma mit zugeführten bekannten Digitalis-Mengen nachgewiesen.

Ferner hat er durch zahlreiche Versuche mit Veränderungen jeweils eines Gradienten die optimalen Bedingungen für die Versuchsanordnungen ermittelt. Dabei ergab sich, daß ohne Digitalis bei einer Temperatur von $+40^{\circ}\text{C}$ die Aufnahme von Rb in die Zellen ihr Maximum erreicht, während die optimale Temperatur in Gegenwart von Digitalis etwas niedriger liegt. Die unterschiedliche Wirksamkeit zwischen verschiedenen Digitalis-Mengen (0, 5, 50 ng) nimmt mit steigender Temperatur zu. Da höhere Temperaturen jedoch zur Hämolyse führen, wurde $+40^{\circ}\text{C}$ als optimale Inkubationstemperatur gewählt.

Bei weiteren Versuchen erwies sich eine Inkubationszeit von 4 Stunden als günstig. Bei verlängerter Inkubation besteht ebenfalls die Gefahr der Hämolyse.

Auch die Konzentration der Erythrocyten ist von Bedeutung: mit steigender Konzentration kommt es zu verstärktem Rb-Transport. Gleichzeitig nimmt der Unterschied in der Wirksamkeit zwischen hohen und niedrigen Digitalis-Dosen zu. Als optimal erwiesen sich 15 g Hb/100 ml, während bei noch höheren Werten (21,8 g Hb/100 ml) der Unterschied in der Wirksamkeit verschiedener Digitalis-Dosen geringer wurde. Die Erklärung liegt wahrscheinlich in der zunehmenden Tendenz zur Hämolyse bei konzentrierten Blut-Suspensionen. Das dabei freigesetzte intrazelluläre Kalium vermindert die hemmende Wirkung des Digitalis. Davon abgesehen, lassen sich hoch-visköse Blut-Suspensionen nicht mit ausreichender Genauigkeit pipettieren.

Wenn im Rahmen des Standard-Verfahrens die Rb-Menge verändert wurde, ergab sich eine Steigerung der Rb-Aufnahme in die Zellen mit zunehmender Rb-Konzentration.

Versuche mit Rb-Lösungen von unterschiedlicher Radioaktivität zeigten, daß die Rb-Aufnahme in die Zellen unabhängig ist von der spezifischen Aktivität, sofern die Werte über 50 - 60 $\mu\text{C}/\text{mg}$ Rb liegen. GJERDRUM (1970) gibt 1,0 $\mu\text{C}/\text{Probe}$ als optimalen Wert im Rahmen des Standard-Verfahrens an und empfiehlt die Messung der Radioaktivität in 0,2 ml zentrifugierter, zellfreier Flüssigkeit mit Hilfe eines Flüssigkeits-Scintillations-Zählers.

Versuche mit unterschiedlichen Na-Mengen, die den Erythrocyten-Suspensionen vor der Inkubation zugesetzt wurden, ergaben, daß mit abnehmender Na-Konzentration die Aufnahme von Rb in die Zellen zunahm. Diese Tatsache ist aber nur von geringer Bedeutung, weil sich bei nied-

riger Na-Konzentration die Wirksamkeit unterschiedlicher Digitalis-Dosen nur wenig voneinander unterscheidet.

Durch Zusatz von Calcium und Magnesium ergab sich kein Einfluß auf die Rb-Aufnahme in die Zellen.

Von Bedeutung waren außerdem Versuchsreihen mit Substanzen, die evt. auch eine Hemmung des transmembranalen Kationen-Transportes bewirken könnten. Dabei wurden im Rahmen des Standard-Verfahrens die Substrate nicht durch Extraktion gewonnen, sondern direkt in die Inkubationsröhrchen eingeführt. Von den von GJERDRUM (1970) getesteten Substanzen zeigten nur Furosemid und Ethacrynsäure eine leichte Hemmung der Rb-Aufnahme in die Zellen. Mersalyl bewirkte dagegen eine deutliche Hämolyse der Erythrocyten.

Die genannten drei Substanzen wurden in weiteren Versuchsreihen Patienten, die kein Digitalis bekommen hatten, parenteral zugeführt. Nach einer Stunde entnommene Blutproben enthielten aber keine hemmenden Substanzen.

Die Kenntnis des Digitalis-Blutspiegels nach Therapie oder Intoxikation mit herzwirksamen Glykosiden geht auf Versuche von GJERDRUM (1970) und von anderen Autoren [BURNETT und CONKLIN, (1968); LOWENSTEIN und CORRILL, (1966); LUKAS und PETERSON, (1966); OLIVER und Mitarb., (1968)] zurück. Es werden folgende Werte angegeben:

Therapeutische Digitoxin-Konzentration im Serum: 10-30 ng/ml = 0,001 - 0,003 mg/100 ml.

Toxischer Digitoxin-Blutspiegel: 50-60 ng/ml = 0,005 - 0,006 mg/100 ml.

Therapeutische Digoxin-Konzentration im Serum [nach Messungen von GRAHAME-SMITH und EVEREST (1969); LOWENSTEIN (1965) und LOWENSTEIN und CORRILL (1966)] : 0-5 ng/ml = 0 - 0,0005 mg/100 ml.

GJERDRUM analysierte Seren von Patienten mit beginnender oder ständiger Digitalis-Therapie. Die Untersuchungen wurden zweimal an verschiedenen Tagen vorgenommen. Die Genauigkeit der Ergebnisse nahm mit steigender Digitalis-Konzentration zu.

Serum-Spiegel anderer Digitalis-Präparate wurden bisher noch nicht ermittelt.

GJERDRUM (1970) betont die Empfindlichkeit der von ihm eingeführten Methode gegenüber Digitoxin und Digoxin und die Genauigkeit der ermittelten Werte. Einschränkend fügt er allerdings hinzu, daß die Spezifität des Verfahrens schwieriger zu verifizieren ist. Es könnte nämlich möglich sein, daß die mit Hilfe seines Standard-Verfahrens gemessene Hemmung des Kationen-Transportes auf Stoffwechselprodukte des Digitalis zurückzuführen wäre. Denn es ist bekannt, daß Digitalis im Organismus umgewandelt wird; beispielsweise wird Digitoxin teilweise in Digoxin überführt. Sollten die Stoffwechselprodukte stärker herzwirksam sein als die zugeführten Digitalis-Glykoside, so resultiert daraus eine stärkere Hemmung gegenüber dem spezifischen Enzym und damit höhere Meßwerte im Serum.

GJERDRUM empfiehlt die von ihm erarbeitete Methode nicht nur für physiologische Studien, sondern auch für die Feststellung chronischer Digitalis-Intoxikationen, besonders bei Patienten mit verminderter Digitalis-Toleranz und herabgesetzter Ausscheidung. Ob sich das Verfahren auch für eine Kontrolle der Digitalis-Therapie anhand des Blutspiegels verwenden läßt, muß noch erforscht werden.

Eine Zusammenfassung der bisher bekannten Digitalis- Blutspiegel ergibt folgendes Bild:

Blutspiegel in mg/100 ml

Präparat	Therapeutischer Blutspiegel	Toxischer Blutspiegel
Digitoxin	0,001 - 0,003	0,005 - 0,006
Digoxin	0,0005	

8) Diuretikum (Methyl N-(o-aminophenyl)-N-(3-dimethylamino-propyl) anthranilat)

SMITH, PULLIAM und KO (1967) untersuchten Metabolismus und Ausscheidung einer diuretisch wirksamen Substanz: Methyl N-(o-amino-phenyl)-N-(3-dimethylaminopropyl) anthranilat.

Im Rahmen der Versuche erhielten 5 männliche Versuchspersonen jeweils eine orale Einzeldosis von 350 mg des Medikaments in Form des Dihydrochlorids. Während der Nacht vorher durfte keine Nahrung aufgenommen werden, die erste Mahlzeit wurde eine Stunde nach der Applikation gegeben. Eine Wasseraufnahme von etwa 240 ccm (8 fl.oz.) war zu folgenden Zeiten erlaubt: -1 ; 0 ; 1,5 ; 4 ; 6,5 ; 10 ; 14 ; 23 ; 24 ; 25,5 ; 28 und 30,5 Stunden nach der Gabe des Medikaments. Blutentnahmen erfolgten nach 0 ; 0,5 ; 1,5 ; 4 ; 6,5 ; 10 ; 14 und 24 Stunden. Während folgender zeitlicher Intervalle wurden Urinproben gesammelt: 0-1, 1-3, 3-5, 5-8, 8-12, 12-16 und 16-32 Stunden nach der Applikation.

Quantitative Bestimmungen wurden nach einer Chloroform-Extraktion von Blut- bzw. Urin-Proben mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie vorgenommen. Dabei zeigte sich, daß im Urin außer dem unveränderten Arzneimittel vier Metaboliten ausgeschieden wurden:

Metabolit A = 5-(3-Methylaminopropyl)-5, 10-dihydro-11 H-dibenzo
[b, e] [1, 4] diazepin-11-on,

Metabolit B = Methylester von N-(o-Aminophenyl)-N-(3-methylaminopropyl)-anthranil-Säure,

Metabolit C = 5-(3-Dimethylaminopropyl)-5, 10-dihydro-11 H-dibenzo
[b, e] [1, 4] diazepin-11-on,

Metabolit D = 5-(3-Aminopropyl)-5, 10-dihydro-11 H-dibenzo [b, e]
[1, 4] diazepin-11-on.

Tabelle 17 : Durchschnittliche kumulative renale Ausscheidung des Medikaments
und seiner Metaboliten bei 5 Versuchspersonen.

Zeit in Stunden	Metabolit A	Metabolit B	Metabolit C	Medikament	Gesamtmenge
	-----	-----	angegeben in % der Dosis	-----	-----
1	0,20	1,23	0,12	0,39	1,94
3	1,31	5,97	0,52	2,00	9,80
5	2,74	10,97	0,89	3,19	17,79
8	4,67	16,51	1,23	3,98	26,39
12	6,24	22,35	1,65	4,42	34,66
16	6,80	24,79	1,85	4,52	37,96
32	8,62	30,48	2,42	4,75	46,27

(Metabolit D wurde wegen der sehr geringen Mengen nicht berücksichtigt.)

Tabelle 17 zeigt die durchschnittliche kumulative renale Ausscheidung des Medikaments und seiner Metaboliten bei den 5 Versuchspersonen, angegeben in % der applizierten Dosis.

Da die Ausscheidung bereits eine Stunde nach der Applikation beginnt, muß angenommen werden, daß die Substanz sehr schnell resorbiert und umgewandelt wird.

Weitere Berechnungen ergaben folgende durchschnittliche Halbwertszeiten für die Ausscheidung des Medikaments und seiner Metaboliten:

	Halbwertszeit in Stunden	
Metabolit A :	6,5	$\pm$ 0,6
Metabolit B :	6,2	$\pm$ 0,7
Metabolit C :	7,7	$\pm$ 1,2
Medikament :	3,0	$\pm$ 0,2

Die Untersuchungen der Serumproben zeigten, daß die Konzentrationen des Medikaments und seiner Metaboliten nicht hoch genug waren, um quantitativ erfaßt zu werden. Die Grenze der angewandten analytischen Methode liegt bei 1 $\mu\text{g/ml}$.

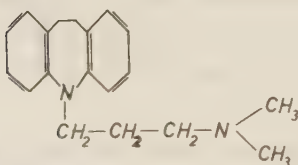
Aufgrund der geschilderten Versuche kann also nur gefolgert werden, daß nach einmaliger oraler Applikation von 350 mg des genannten Diuretikums der Blutspiegel unter 1 $\mu\text{g/ml}$ liegt.

	Therapeutischer Blutspiegel (nach einer Einzeldosis von 350 mg)
Methyl N-(o-aminophenyl)-N-(3-dimethylaminopropyl) anthranilat (Diuretikum)	nicht nachweisbar

9) Imipramin

Imipramin (Tofranil) ist 5-(3-Dimethylaminopropyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz [b,f] azepin = N-(3-Dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl und gehört zu den tricyclischen Antidepressiva. Es kann bei Depressionen jeder Genese in einer Dosierung bis zu 100 - 200 mg/die gegeben werden. Bei nicht-psychotischen Erkrankungen ist es indiziert, wenn vorwiegend psychische Faktoren als Ursache des Leidens angenommen werden können. So hat es sich z.B. bei der Therapie der Enuresis nocturna bewährt.

Imipramin hat folgende Strukturformel:



Imipramin

BÄUMLER und IM
OBERSTEG (1962)
haben sich eingehend
mit dem toxikologi-
schen Nachweis von
Psychopharmaka be-
schäftigt. Denn diese
Arzneimittel werden
nicht nur bei der psy-
chiatrischen Therapie

verwendet, sondern von vielen Patienten auch ohne ärztliche Verordnung eingenommen. Dadurch können sie im Zusammenhang mit akzidentellen Vergiftungen und auch als Unfall-Ursache von Bedeutung sein. Ferner führen einige Psychopharmaka zur Toxikomanie. Darüber hinaus spielen diese Präparate in zunehmendem Maße eine Rolle als Suizidmittel.

In allen diesen Fällen ist der toxikologische Nachweis der eingenommenen Substanzen von Bedeutung.

BÄUMLER und IM OBERSTEG (1962) berichten über 5 in der Literatur bekannte Suizid-Versuche mit dem Thymoleptikum Tofranil (Imipramin), von denen 4 zum Exitus führten. Die Autoren beschreiben einen Fall, bei dem sie selbst die toxikologischen Untersuchungen durchführten.

Es handelt sich um eine 20-jährige Studentin, die wegen einer Katatonie ambulant mit Tofranil behandelt wurde. Ganz unerwartet unternahm sie einen Suizid-Versuch mit 200 Dragées (5000 mg) dieses Präparates. Da die Patientin erst 4 Stunden danach gefunden wurde, war keine Therapie mehr möglich, und die Überdosis an Tofranil führte ad exitum.

Die Untersuchungen von Blut, Urin, Mageninhalt und Leber ergaben folgende Tofranil-Konzentrationen:

Blut	:	0,15 g/100 g	= 150 mg/100 g
Urin	:	0,11 g/150 ml	= 110 mg/150 ml
Mageninhalt	:	0,55 g/240 g	= 550 mg/240 g
Leber	:	0,03 g/320 g	= 30 mg/320 g .

Andere Arzneimittel konnten nicht nachgewiesen werden, es lag eindeutig eine letale Vergiftung ausschließlich mit Tofranil vor.

Neben dem unveränderten Tofranil konnten vor allem auch dessen Metaboliten nachgewiesen werden. Daß der intermediäre Abbau dieser Substanz sehr schnell abläuft, hatten schon PULVER und HERRMANN (1960) berichtet. Demnach überwiegen bereits 30 min. nach Tofranil-Einnahme dessen Abbauprodukte in den Organen und Körperflüssigkeiten.

Für den Nachweis von Tofranil einschließlich seiner zahlreichen Stoffwechselprodukte erwiesen sich besonders die Dünnschichtchromatographie und die Spektrophotometrie als geeignet.

Bei therapeutischer Dosierung von Tofranil werden im Urin ausschließ-

lich dessen Metaboliten gefunden. Die hier vorliegenden Analysen zeigen, daß bei Überdosierung auch unverändertes Tofranil im Urin vorhanden ist.

Wie die Analysen von IM OBERSTEG und BÄUMLER (1962) zeigen, handelt es sich bei 150 mg/100 g um einen letalen Tofranil-Blutspiegel. Hinweise auf den toxischen Blutspiegel und die Grenzwerte zwischen letalem und toxischem Bereich liegen nicht vor.

Demnach kann nur der letale Imipramin-Blutspiegel-Wert angegeben werden:

	Letaler Blutspiegel (nach Einnahme von 5000 mg)
Imipramin (Tofranil)	150 mg/100 g

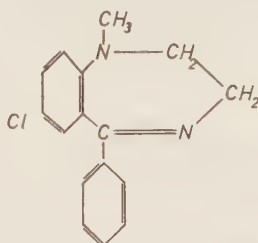
10) Medazepam

Medazepam (Nobrium) = 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin gehört mit Chlordiazepoxid und Diazepam in die Gruppe der 1,4-

Benzodiazepine. Es ist indiziert bei Angstneurosen, Reizbarkeit, vegetativen Dysregulationen und funktionellen Organstörungen.

Bei gleichzeitiger Applikation mit zentralwirksamen Medikamenten wird der sedierende

Effekt dieser Präparate verstärkt. Die Dosierung beträgt im allgemeinen 3 x täglich 5 mg Nobrium, eine Steigerung bis auf 3 x 20 mg ist möglich.



Medazepam

SCHWARTZ und CARBONE (1970) bemühten sich um die Aufklärung des Metabolismus dieser Substanz. Die Versuche bei Mensch, Hund und Ratte wurden mit Hilfe des ^{14}C -markierten Medazepam-Hydrochlorids durchgeführt. Identifizierung und quantitative Analysen des Medikaments und seiner Metaboliten erfolgten mit Hilfe der zweidimensionalen Dünnschichtchromatographie.

Zwei weibliche Versuchspersonen (H-15, 49 Jahre alt, H-16, 50 Jahre alt) mit normaler Leber- und Nieren-Funktion erhielten je eine orale Einzeldosis von 30 mg des ^{14}C -markierten Medazepam-Hydrochlorids in einer Gelatine-Kapsel. Da das Gewicht der Versuchsperson H-15 100 kg betrug, bekam sie 0,30 mg/kg Körpergewicht, während sich

im anderen Fall bei einem Gewicht von 53 kg eine Dosierung von 0,57 mg/kg errechnen ließ.

Um die Urin-Produktion zu fördern, wurde am ersten Tag alle zwei Stunden ein Glas Wasser gegeben. Der Urin wurde in folgenden Intervallen gesammelt: 0-2, 2-4, 4-6, 6-9, 9-12, 12-24 Stunden, danach täglich bis zum Ende der Versuche. Stuhl wurde täglich gesammelt. Blutentnahmen von jeweils 10 ml (unter Zusatz von Oxalsäure) fanden 0, 1, 2, 4, 7, 12, 24 Stunden nach der Applikation und später in 24-stündigen Intervallen statt.

In Abbildung 7 sind die ^{14}C -Konzentrationen im Plasma bei beiden Versuchspersonen dargestellt.

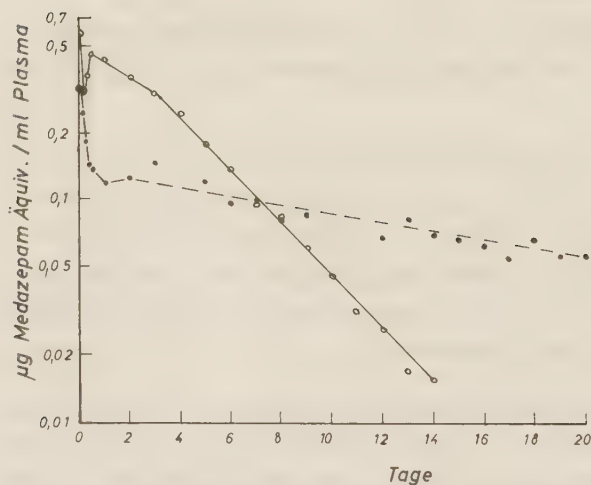


Abb. 7: ^{14}C -Konzentrationen im Plasma bei 2 Versuchspersonen nach Gabe von je einer oralen Einzeldosis von 30 mg ^{14}C -Medazepam-Hydrochlorid, logarithmisch als Funktion der Zeit dargestellt. Versuchsperson H15 —●—, H16 —○—.

Die beiden Kurven ergeben im Hinblick auf den Abfall der Radioaktivität im Plasma deutliche Unterschiede. Bei der Versuchsperson H-15 zeigt sich nach einer Stunde ein Gipfel, dem ein schneller Abfall mit einer Halbwertszeit von etwa 2 Stunden folgt, während vom 2. Tag an die Halbwertszeit 15 Tage beträgt, was sich in einem langsamen Absinken der Kurve dokumentiert. Demgegenüber sind bei der Versuchsperson H-16 zwei Gipfel, nach 2 bzw. 12 Stunden, zu erkennen. Der Abfall der Radioaktivität erfolgt dann vom 3. Tag an mit einer Halbwertszeit von 2,5 Tagen. Von diesem Zeitpunkt an verläuft die Elimination also sechsmal schneller als bei der Versuchsperson H-15.

Wegen der geringen Konzentrationen konnte der Blutspiegel im Fall von H-15 nur nach 1, 2 und 4 Stunden bestimmt werden. Einen Hämatokrit-Wert von 0,45 vorausgesetzt, konnte berechnet werden, daß bei diesen drei Blutproben 84, 76 bzw. 100 % der Blut-Radioaktivität im Plasma lokalisiert war. Diese Tatsache sprach für das geringe Eindringungsvermögen des Medikaments oder seiner Metaboliten in die Erythrocyten. Wegen der höheren Konzentrationen im Fall von H-16 waren Messungen von Blutproben möglich, die nach 1, 2, 4, 7, 12, 24, 48, 72, 96 und 120 Stunden entnommen worden waren. Hieraus ließ sich berechnen, daß 92 % der Blut-Radioaktivität im Plasma lokalisiert war.

Unverändertes Medazepam konnte nach Äther-Extraktion von Blut (H-15) bzw. Plasma (H-16) dünnschichtchromatographisch bestimmt werden.

In Abb. 8 ist der Abfall von ^{14}C im Gesamtblut, von Äther-extrahierbarem ^{14}C und von Blut-Medazepam bei beiden Versuchspersonen dargestellt.

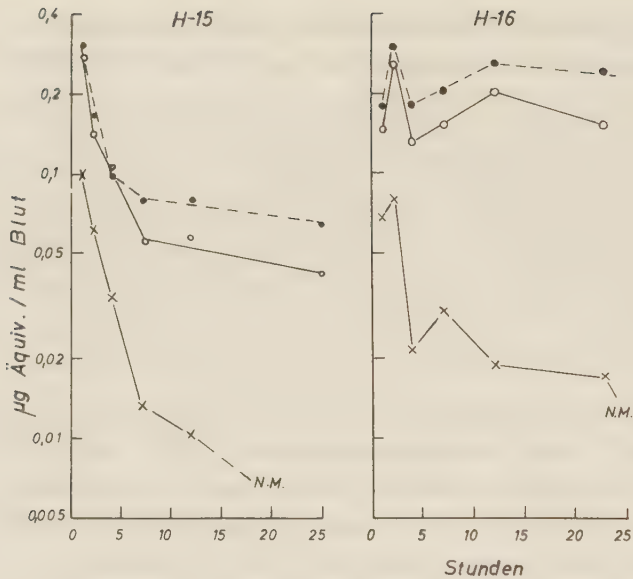


Abb. 8: Abfall von ^{14}C im Gesamtblut (---•---), von Äther-extrahierbarem ^{14}C (—○—) und Blut-Medazepam (x—x) bei den Versuchspersonen H-15 und H-16. Die ^{14}C -Spiegel im Gesamtblut von H-15 waren nach 4 Stunden nicht mehr meßbar, konnten aber aus den Plasma-Werten berechnet werden in der begründeten Annahme (siehe Text), daß alles ^{14}C im Plasma lokalisiert war.
N.M. = weniger als 0,004 μg Medazepam/ml Blut.

Der Kurven-Verlauf zeigt im Fall von H-15 ein schnelles Absinken des Medazepam-Spiegels von 0,10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (= 0,01 mg/100 ml) bei einer Stunde bis zu nicht mehr meßbaren Werten bei 24 Stunden. Daraus ergibt sich eine Halbwertszeit von ungefähr 2 Stunden. Bei der Versuchsperson H-16 liegt der maximale Medazepam-Blutspiegel von 0,08 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (= 0,008 mg/100 ml) bei 2 Stunden. Es erfolgt dann ein Abfall auf 0,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (= 0,002 mg/100 ml) innerhalb von 2 Stunden und weiterhin auf nicht mehr meßbare Werte nach 48 Stunden.

Die Untersuchungen haben außerdem ergeben, daß der Hauptanteil der Blutradoaktivität in extrahierbaren Metaboliten von Medazepam lokalisiert ist.

Aufgrund der Versuchsergebnisse kann angenommen werden, daß Diazepam und die von den Autoren als I und VI bezeichneten Substanzen die im Blut vorkommenden Metaboliten von Medazepam darstellen, und daß die Substanz VI vermutlich als Hauptmetabolit anzusehen ist. Es wird aber darauf hingewiesen, daß diese Annahme einer weiteren Bestätigung bedarf.

Die Exkretion der Metaboliten wies bei den beiden Versuchspersonen deutliche Unterschiede auf, wie aus der Darstellung der Abb. 9 zu entnehmen ist.

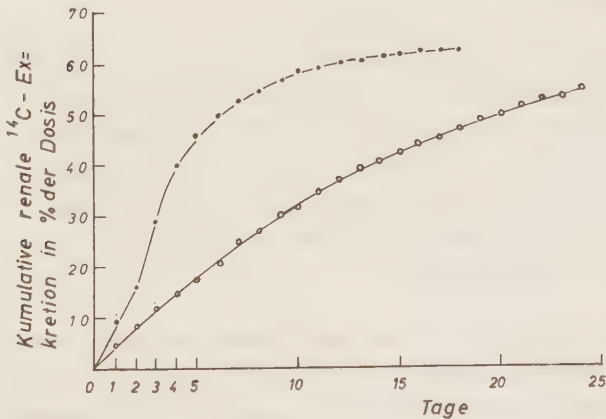


Abb. 9: Die kumulative renale Ausscheidung der Radioaktivität bei den Versuchspersonen H15—○— und H16—●— nach einer oralen Einzeldosis von 30 mg ^{14}C -Medazepam-HCl.

Im Fall von H-15 wurden innerhalb von 24 Tagen 55,6 % der Dosis im Urin und 7,8 % im Stuhl ausgeschieden, und es befanden sich immer noch meßbare Mengen im Urin (etwa 1 % der Dosis/Tag), als die Versuche beendet wurden. Dagegen war die Ausscheidung von ^{14}C im Fall von H-16 nach 18 Tagen kaum noch meßbar. Bis zu diesem Zeitpunkt betrug die Exkretion im Urin 62,6 % der Dosis und im Stuhl 22,1 % . Die radioaktiven Verbindungen wurden bei der Versuchsperson H-16 im Urin etwa fünfmal schneller ausgeschieden als bei H-15 . Diese Beobachtung entsprach der ^{14}C -Elimination aus dem Plasma, (Halbwertszeit von 15 Tagen bei H-15, von 2,5 Tagen bei H-16).

Das Verhältnis der konjugierten zu den freien Metaboliten betrug im Urin der Versuchsperson H-15 4 : 3, bei H-16 dagegen fast 7 : 1 . Daraus geht hervor, daß im Fall von H-16 nicht nur eine schnellere Ausscheidung erfolgte, sondern daß auch der Anteil der konjugierten Metaboliten größer war.

Mit Hilfe dünn-schicht-chromatographischer Analysen konnte nur ein kleiner Anteil der Radioaktivität im Urin identifiziert werden. Diesen vorläufigen Ergebnissen zufolge stellt Oxazepam den Hauptmetaboliten im Urin dar. Daneben konnten die Metaboliten I, III, VI und ACHB analysiert werden. Unverändertes Medazepam ließ sich nicht nachweisen. Es besteht kein Zweifel darüber, daß es eine beträchtliche Anzahl noch nicht identifizierter Metaboliten gibt.

Die pharmakodynamischen Ergebnisse dieser Versuche weisen darauf hin, daß nach oraler Applikation von Medazepam Absorption und Bio-transformation dieses Medikaments schnell beginnen. Die im Vergleich zur Versuchsperson H-16 bei H-15 verzögert ablaufende renale Ausscheidung steht in Beziehung zu der weniger umfangreichen Umwandlung von Medazepam und lipoidlöslichen Metaboliten in leicht ausscheidungs-fähige Verbindungen und zu dem höheren Körpergewicht. Dieses zusätz-

liche Gewicht bedingt einen größeren Anteil an Fettgewebe, in dem lipophile Medikamente und Metaboliten abgelagert werden können.

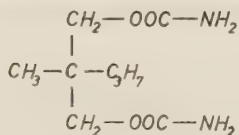
Der Tatsache, daß die Metaboliten schnell im Blut nachweisbar sind, kommt eine besondere Bedeutung bezüglich der pharmakologischen Wirksamkeit von Medazepam zu. Denn bei vier Metaboliten (Diazepam, Oxazepam, III und VI) konnte eine psychotrope Wirkung bei Tieren nachgewiesen werden.

Die vorliegende Arbeit von SCHWARTZ und CARBONE (1970) läßt den Schluß zu, daß nach einer oralen Einzeldosis von 30 mg Medazepam nach 1 - 2 Stunden ein therapeutischer Blutspiegel von 0,008 - 0,01 mg/100 ml vorhanden ist:

	Therapeutischer Blutspiegel (1 - 2 Stunden nach einer oralen Einzeldosis von 30 mg)
Medazepam (Nobrium)	0,008 - 0,01 mg/100 ml

11) Meprobamat

Das in die Gruppe der Tranquilizer gehörende Meprobamat = 2-Methyl-2-n-propyl-1,3-propan-dioldicarbamat ist indiziert bei Angst- und Er-



Meprobamat

regungszuständen, bei Depressionen und vegetativen Dystonien. Es wird in einer Dosierung von 3 x täglich 0,2 g bis zu 4 x täglich 0,4 g per os gegeben.

FELBY und OLSEN (1969) berichten im Rahmen ihrer Arbeit über Barbiturat-Vergiftungen auch über 3 Intoxikationen mit Meprobamat. Nähere Angaben über die Einnahme des Medikamentes und den Eintritt des Todes lagen nicht vor. Es wurden Blut, Lebergewebe und Glaskörperflüssigkeit analysiert, (nähere Angaben, vor allem über die Vorteile der Analysen der Glaskörperflüssigkeit, finden sich in dem Kapitel über Barbiturate). Die Untersuchungen ergaben annähernd identische Konzentrationen in Blut, Glaskörperflüssigkeit und Ultrafiltrat des Blutes. Deswegen kann angenommen werden, daß Meprobamat mit Hilfe der Diffusion aus dem Blut in die Glaskörperflüssigkeit transportiert wird, und daß sich das Diffusionsgleichgewicht vor dem Tode einstellte. Im Gegensatz zu den Barbituraten wurde Meprobamat ausschließlich in ultrafiltrierbarer Form gefunden. Die Konzentrationen in der Leber waren höher als im Blut, das Verhältnis der beiden Werte betrug etwa 2,0 .

Die letalen Blutspiegel für Meprobamat lagen in den 3 Fällen in folgendem Bereich:

5,3 mg/100 ml
9,8 "
22,0 "

Der letzte Wert entspricht etwa den Angaben von WINEK (1971), der einen letalen Blutspiegel von 20 mg/100 ml angegeben hat. Die Diskrepanz gegenüber den ersten beiden Werten erklärt sich aus der kombinierten Einnahme von Meprobamat und Barbiturat bzw. von Meprobamat und Aethanol.

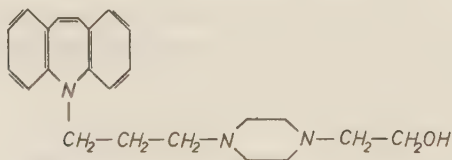
Für Meprobamat liegt nur der letale Blutspiegel-Wert vor:

	Letaler Blutspiegel	
	Meprobamat allein	Kombiniert mit anderen Substanzen
Meprobamat	22,0 mg/100 ml	5,3 - 9,8 mg/100 ml

12) Opipramoldihydrochlorid

Opipramoldihydrochlorid (Insidon) ist ein Antidepressivum mit thymoleptischen Eigenschaften. Indikationsbereiche sind Angst- und Spannungszustände, Unruhe, depressive Verstimmungen, Depressionen jeder Genese, vegetativ-funktionelle Syndrome und Organneurosen. Zu beachten ist, daß eine Kombination mit Monaminoxidasehemmern kontraindiziert ist. Insidon wird im allgemeinen in einer Dosierung von 150 mg/die gegeben.

Opipramoldihydrochlorid = 2- { 4- [3-(5H-Dibenzo [b, f] azepin-5-yl)-propyl] -1-piperazinyl } -äthanol = 5- [3-(N'-β-Hydroxyäthylpiperazino)-propyl] -5H-dibenzo [b, f]azepin ist durch folgende Strukturformel charakterisiert:



Insidon

Wie eine Arbeit von DUNNETT (1967) zeigt, sind letale Vergiftungen mit Insidon möglich. Der Autor berichtet über einen 33-jährigen Mann, der comatös aufgefunden wurde und kurz nach der Krankenhaus-Aufnahme verstarb. Da der Patient mit Insidon und Melleril (Thioridazin) behandelt worden war, bestand der Verdacht auf Einnahme einer Überdosis dieser beiden Arzneimittel. Deswegen wurden quantitative Untersuchun-

gen mit Hilfe der UV-Spektral-Analyse und vergleichend mit der Dünnschicht-Chromatographie durchgeführt.

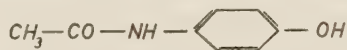
Die Melleril-Analysen ergaben nur im Urin einen positiven Befund (0,15 mg/100 ml Melleril einschließlich seiner Stoffwechselprodukte). Im Blut, im Magen und in der Leber konnte diese Substanz nicht nachgewiesen werden. Dagegen ließ sich ein Insidon-Blutspiegel von 0,24 mg/100 ml ermitteln. Im Magen waren noch 24 mg Insidon vorhanden, und die Leber zeigte einen Gehalt von 20 mg/100 g. Urin-Untersuchungen ergaben einen Wert von 0,5 mg/100 ml.

Da keine vergleichenden Werte von mehreren Fällen vorliegen, kann die untere Grenze des letalen Insidon-Blutspiegels nicht angegeben werden. Aus der vorliegenden Analyse ist nur zu entnehmen, daß 0,24 mg Insidon / 100 ml Blut einen letalen Wert darstellen.

	Letaler Blutspiegel
Opipramoldihydrochlorid (Insidon)	0,24 mg / 100 ml

13) Paracetamol

Paracetamol = p-Hydroxyacetanilid = p-Acetyl-aminophenol ist ein Analgeticum und Antipyreticum. Es wird in einer Dosierung von 2 - 3 mal täglich 0,25 - 0,5 g per os gegeben. Paracetamol hat gegenüber Phenacetin den Vorteil, daß es kein Methämoglobinbildner ist. Deswegen wird



Paracetamol

es vor allem in der Pädiatrie bevorzugt.

Bisher wurde Paracetamol mit spektrophotometrischen Methoden bestimmt. Wegen der voraufgehenden Hydrolyse zu p-Aminophenol und der notwendigen Überführung in einen Azofarbstoff sind diese Verfahren zu zeitraubend. Darin liegt der Nachteil für die Anwendung bei klinisch wichtigen Untersuchungen zur Ermittlung der Paracetamol-Konzentration in Körperflüssigkeiten. Deswegen hat GROVE (1971) eine gaschromatographische Methode ausgearbeitet, mit deren Hilfe unkonguiertes Paracetamol relativ schnell im Plasma und Urin bestimmt werden kann. GROVE selbst hat Analysen nach therapeutischer Gabe und nach Überdosierung von Paracetamol durchgeführt.

Im Rahmen der Versuchsreihen erhielten 6 gesunde Erwachsene des Laborpersonals je 1 g Paracetamol. Das Arzneimittel wurde entweder in Form von zwei 500 mg-Tabletten Paracetamol B.P. appliziert oder in entsprechender Menge als Panasorb-Tabletten, einer Mischung aus Paracetamol und Sorbitol im Verhältnis 5 : 1.

Tabelle 18

Paracetamol-Plasmaspiegel in $\mu\text{g/ml}$ nach Einnahme von 1 g Paracetamol B.P.

Versuchs- person	Ge- schlecht	Alter (in Jahren)	Gewicht in kg	Stunden nach der Einnahme von 1 g Paracetamol B. P.								
				1/4	1/2	1	1 1/2	2	3	4	5	6
J. G.	M	34	73	-	7, 1	10, 1	9, 2	8, 2	4, 3	3, 2	1, 7	0, 9
D. B.	M	25	68	-	6, 4	7, 8	6, 1	4, 7	2, 9	1, 3	0, 4	0, 4
G. W.	M	24	73	-	0, 4	0, 3	4, 2	5, 7	3, 9	3, 1	2, 9	1, 9
L. C.	F	21	51	0	0	0	0, 3	8, 0	9, 9	2, 9	-	0, 9
F. H.	F	22	70	0	3, 4	13, 3	9, 2	7, 0	4, 1	2, 7	-	0, 7
B. H.	F	19	57	0	0	0	2, 1	6, 2	2, 2	0, 4	-	0

Tabelle 19

Paracetamol-Plasmaspiegel in $\mu\text{g/ml}$ nach Einnahme von 1 g Paracetamol in Form von Panasorb.

Versuchs- person	Ge- schlecht	Alter (in Jahren)	Gewicht in kg	Stunden nach der Einnahme von 1 g Paracetamol in Form von Panasorb								
				1/4	1/2	1	1 1/2	2	3	4	5	6
J. G.	M	34	73	4, 2	5, 0	5, 1	4, 2	3, 2	1, 7	0, 7	-	0
D. B.	M	25	68	8, 9	14, 8	10, 3	8, 4	6, 3	3, 1	2, 1	-	0
G. W.	M	24	73	1, 8	5, 5	3, 9	2, 9	2, 4	0, 5	0, 4	-	0
L. C.	F	21	51	3, 6	4, 1	6, 8	8, 5	14, 3	11, 1	5, 4	-	1, 6
F. H.	F	22	70	1, 2	11, 9	11, 9	8, 9	5, 7	4, 7	2, 7	-	0, 8
B. H.	F	19	57	0	0, 8	3, 2	7, 3	16, 8	6, 4	6, 7	-	3, 0

Da Blut für gaschromatographische Untersuchungen ungeeigneter ist, wurde Plasma für die Analysen verwendet. Daß keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Paracetamol-Konzentrationen im Blut und Plasma bestehen, konnten GWILT, ROBERTSON und McCHESNEY (1963) nachweisen. Sie gaben das Verhältnis zwischen Blut- und Plasma-Konzentration mit 1,1 an.

Ein Vergleich der Plasmaspiegel nach Einnahme von Paracetamol oder Panasorb zeigt, daß Panasorb schneller resorbiert wird und höhere Plasmaspiegel ergibt.

Die Tabellen 18 und 19 enthalten Aufstellungen der Paracetamol-Plasmaspiegel nach Applikation von Paracetamol B.P. bzw. Paracetamol in Form von Panasorb. Aus den Tabellen wird deutlich, daß starke individuelle Schwankungen bezüglich des maximalen therapeutischen Plasmaspiegels bestehen. Die dabei erreichten Maximalwerte werden mit 5,7 bis 13,3 $\mu\text{g/ml}$ = 0,57 mg bis 1,33 mg/100 ml angegeben.

Die Variationsbreite nach Gabe von Panasorb liegt in einem Bereich von 5,1 - 16,8 $\mu\text{g/ml}$ = 0,51 - 1,68 mg/100 ml.

Wie die von GROVE (1971) ermittelten Werte zeigen, liegt der therapeutische Paracetamol-Plasmaspiegel nach Einnahme von Paracetamol B.P. in einem Bereich von 0,3 - 13,3 $\mu\text{g/ml}$ = 0,03 - 1,33 mg/100 ml, bzw. bei 0,4 - 16,8 $\mu\text{g/ml}$ = 0,04 - 1,68 mg/100 ml nach Gabe von Paracetamol in Form von Panasorb.

Die von GROVE (1971) gaschromatographisch gemessenen Plasmaspiegel liegen im allgemeinen niedriger als die spektrophotometrisch ermittelten Werte anderer Autoren. Zuverlässige Vergleiche zwischen den Ergebnissen der Analysen verschiedener Wissenschaftler, die mit unterschiedlichen Methoden arbeiten, können aber nicht durchgeführt

werden. Denn GWILT, ROBERTSON und McCHESNEY (1963) stellten fest, daß Unterschiede in der Paracetamol-Resorption bei Tabletten unterschiedlicher Herkunft bestehen. Daraus könnte sich auch die Diskrepanz gegenüber dem von WINEK (1971) angegebenen therapeutischen Plasmaspiegel von 1 - 2 mg/100 ml erklären.

Urin-Untersuchungen während der ersten 24 Stunden nach Einnahme des Medikaments ergaben einen bedeutend höheren Gehalt an freiem Paracetamol, wenn die Substanz in Form von Panasorb aufgenommen worden war. Die ermittelten Werte sind in Tabelle 20 aufgeführt.

Tabelle 20

Freies Paracetamol im Urin, angegeben in % der Dosis (1 g).
24 Stunden nach der Einnahme
gemessen.

Versuchsperson	Geschlecht	Nach Einnahme von:	
		Paracetamol	Panasorb
J. G.	M	2,2	5,6
D. B.	M	4,4	18,9
G. W.	M	2,0	8,0
L. C.	F	3,5	16,7
F. H.	F	2,1	14,7
B. H.	F	3,3	1,3

Mit seiner Methode hat GROVE (1971) außerdem in 4 Fällen den Plasmaspiegel nach Einnahme einer Überdosis von Paracetamol verfolgt. Die näheren Angaben sind der Tabelle 21 zu entnehmen. In 3 Fällen wurde rechtzeitig eine effektive Therapie eingeleitet, so daß ein Absinken des Plasmaspiegels in den darauffolgenden Stunden zu ver-

Tabelle 21

Angaben über 4 Patienten nach Einnahme einer Paracetamol - Überdosis

Patient	Plasmaspiegel (mg %)	Urin- spiegel (mg %)	Weitere Hinweise
43-jährige Frau, Ein- nahme von 50 Tabletten	z. Zt. der Aufnahme: 27,8 6 Stunden später: 18,8 36 Stunden später: 1,1	195 (am 1. Tag)	Peritoneale Dialyse (Eiweiß enthaltend). 20 l brachten eine Eli- mination von etwa 0,75 g Paracetamol.
23-jährige Frau, Ein- nahme von 40 Tabletten	12 Stunden nach der Aufnahme: 5,3	20,9 (am 1. Tag)	
28-jähriger Mann, Zu- gang zu 97 Tabletten	z. Zt. der Aufnahme: 13,6 1 Stunde später: 15,4 2 Stunden später: 11,4 4 Stunden später: 8,7 8 Stunden später: 1,6		Magenspülung mit 10 l warmem Leitungswasser, Infusion von 5 l 1n Koch- salzlösung und 5 %iger Glukose über 14 Stunden.
25-jährige Frau, Zu- gang zu 200 Tabletten	5 Tage nach der Aufnahme: 0,8		Plasmaspiegel wurde be- stimmt vor der gekreuz- ten Zirkulation über 10 Stunden mit dem Ehe- mann. Danach wurde bei dem Ehemann kein Paracet- amol gefunden. Die Pa- tientin starb 10 Tage nach der Aufnahme.

zeichnen war. Der höchste angegebene Wert z. Zt. der Krankenhaus-Aufnahme lag bei 27,8 mg/100 ml, also weit über dem therapeutischen Plasmaspiegel. Da nicht abzusehen ist, ob es ohne die Therapie zum Exitus gekommen wäre, lassen sich die Ergebnisse dieser Analysen nicht in toxische oder letale Werte bezüglich des Plasmaspiegels gliedern.

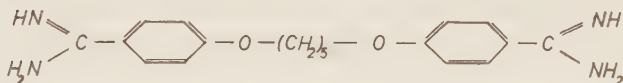
Noch weniger läßt sich der Paracetamol-Plasmaspiegel des vierten Falles verwerten, bei dem nur ein Wert vom 5. Tag nach der Krankenhaus-Aufnahme vorliegt. Zu dem Zeitpunkt ergab sich bei der 25-jährigen Frau ein Plasmaspiegel von 0,8 mg/100 ml. Die Patientin verstarb am 10. Tag nach der Aufnahme. Es findet sich kein Hinweis für den Wert des maximalen Plasmaspiegels unmittelbar nach erfolgter Resorption.

Es liegen demnach folgende Paracetamol-Plasmaspiegel-Werte vor:

	Therapeutischer Plasmaspiegel (nach Gabe von 1 g Paracetamol B. P. , bzw. von 1 g Paracetamol in Form von Panasorb)
Paracetamol	0,03 - 1,68 mg/100 ml

14) Pentamidin

Pentamidin ist ein Chemotherapeuticum, das sich bei der Therapie der durch *Pneumocystis carinii* verursachten diffusen interstitiellen **Pneumonie**



Pentamidin = p, p'-(Pentamethylendioxy)-bis-benzamidin = p, p'-Diguanyl-1,5-diphenoxypentan

als wirksam erwiesen hat [DeVITA, EMMER, LEVINE, JACOBS und BERARD, (1969); VOGEL, GOODELL, LEVINE und WAALKES (1969)]. Diese Erkrankung kann als ernste Komplikation bei Malignom-Patienten auftreten, die mit immunsuppressiven Medikamenten behandelt werden, [VOGEL, COHEN, POWELL und DeVITA (1968)].

Pentamidin wird im allgemeinen in einer Dosierung von 4 mg/kg Körpergewicht appliziert. Eine andere Dosis-Berechnung bezieht sich auf die Körperoberfläche und wird mit 150 mg/m² Körperoberfläche angegeben.

Da bisher keine Analyse-Verfahren mit ausreichender Empfindlichkeit bekannt waren, um die geringen Pentamidin-Mengen in biologischen Substraten zu bestimmen, konnten keine pharmakologischen Studien durchgeführt werden. 1946 erarbeiteten JACKSON, KUHLE und IRVIN eine Methode zur Bestimmung aromatischer Amidine. Sie basiert auf Messungen der Fluoreszenz der Reaktionsprodukte von Glyoxal, Benzaldehyd und aromatischen Amidinen. Aber der Grad der Empfindlichkeit reichte auch hierbei nicht aus, um Pentamidin im menschlichen Plasma bestimmen zu können.

WAALKES und DeVITA modifizierten die Methode und führten 1970 Extraktions- und Konzentrationsverfahren ein, die anschließende spektrophotofluorometrische Messungen auch geringer Pentamidin-Konzentrationen in Geweben, Plasma und Urin ermöglichten.

Die Autoren untersuchten Plasma und Urin von 7 Carcinom-Patienten, die wegen einer durch *Pneumocystis carinii* verursachten Pneumonie mit einer täglichen Dosis von 4 mg/kg Pentamidin-Isotionat behandelt wurden.

Es hatte sich gezeigt, daß die Plasma-Werte eine Stunde nach der intramuskulären Pentamidin-Injektion am höchsten waren. Deswegen wurden diese Werte in der Tabelle 22 angegeben.

Um die Zuverlässigkeit der Methode zu kontrollieren, wurde die Wiedergewinnung von Pentamidin aus menschlichem Plasma und Urin und aus Mäuse-Geweben, - Urin und - Faeces nach Zusatz von Standard-Lösungen geprüft. Die Wiedergewinnung aus menschlichem Plasma betrug 80-100 %, aus menschlichem Urin 90-100 %. Bei den Versuchen mit Mäusen wurden Werte von 85-100 % ermittelt.

Interferenzen mit anderen aliphatischen Amidinen oder Verbindungen, die in biologischen Substraten vorkommen und falsche positive Resultate ergeben könnten, ließen sich ausschließen.

Ferner war die Möglichkeit zu bedenken, daß Pentamidin-Abbauprodukte mit aromatischer Struktur einen höheren Gehalt an unverändertem Pentamidin vortäuschen könnten. Versuche von LAUNOY (1960) über den Pentamidin-Metabolismus bei Ratten und Mäusen mit Hilfe von C¹⁴ - Pentamidin haben aber bereits gezeigt, daß Pentamidin unverändert im Urin und Faeces ausgeschieden wird. Es ergaben sich keine Hinweise auf das Vorhandensein irgendwelcher Abbauprodukte.

Tabelle 22

Pentamidin-Spiegel im menschlichen Plasma und Urin .

Pa- tient	Al- ter	Plasma		Urin		
		Tag der Behandlung	$\gamma/\text{ml} +$	Tag der Behandlung	γ/ml	mg/24 Stunden
A	58	3	0,3	3	21	21
				5	33	30
				8	31	41
				12 ++	20	19
B	43	1	0,3			
		3	0,8			
		5	1,4			
C	44	3	0,6	3	15	22
		5	0,4			
		7	0,5			
D	53	3	0,3	5	25	26
		5	0,4			
		9	0,4			
E	45	2	0,8	3	15	22
		3	1,0			
		4	0,6			
F	8	2	0,2	6	8	11
		6	0,3			
		9	0,3			
G	10	2	0,2	10	10	12
		6	0,4			
		10	0,4			

+ Die Blutentnahme fand eine Stunde nach der intramuskulären Injektion des Medikaments statt. Dosierung: 4 mg Pentamidin-Isothionat pro kg Körpergewicht täglich, 10-12 Tage lang.

++ 24-48 Stunden nach der letzten Injektion gesammelt.

Die getesteten Patienten erhielten alle neben Pentamidin eine Reihe anderer Medikamente. Es zeigte sich, daß es nur durch Tetrazykline zu Interferenzen kam, die aber durch einen weiteren Extraktionsvorgang mit Aethyl-Acetat verhindert werden konnten.

Wegen einer möglichen Bindung von Pentamidin an Erythrocyten wurden auch Blutanalysen durchgeführt. Sie lieferten aber keine befriedigenden Ergebnisse. Weitere Versuche ergaben keine Hinweise darauf, daß Pentamidin in vitro von Erythrocyten gebunden wird.

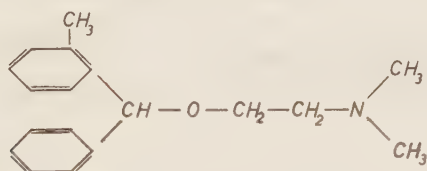
Aus der von WAALKES und DeVITA (1970) verfaßten Arbeit, die sich im wesentlichen mit methodischen Problemen der Pentamidin-Bestimmungen beschäftigt, lassen sich folgende Daten entnehmen: bei therapeutischen, intramuskulär applizierten Dosen von 4 mg Pentamidin / kg pro Tag liegt der Plasmaspiegel eine Stunde nach der Injektion bei $0,2 - 1,4 \gamma/ml = 0,02 - 0,14 \text{ mg}/100 \text{ ml}$.

	Therapeutischer Plasmaspiegel (Bei Dosierungen von 4 mg/kg i. m. täglich, 10 - 12 Tage lang)
Pentamidin	0,02 - 0,14 mg/100 ml

15) Phasein forte

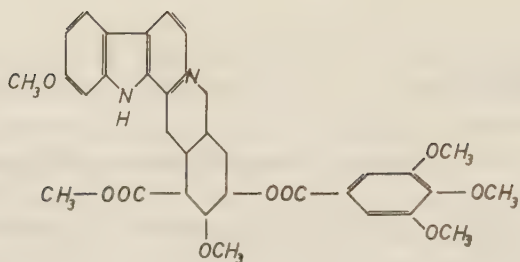
Phasein forte stellt ein aus zwei Wirkstoffen zusammengesetztes Präparat dar. Es enthält das in die Gruppe der Tranquilizer gehörende Orphenadrin (50 mg) und das als Hauptalkaloid aus Rauwolfia serpentina bekannte Reserpin (1,0 mg).

Orphenadrinehydrochlorid (Orphenadrin) ist N,N-Dimethyl-2-[α -(o-tolyl)-benzyloxy]-äthylamin = β -Dimethylaminoäthyl-o-methylbenzhydriläther und hat folgende Strukturformel:



Orphenadrin

Reserpin ist 2,11-Dimethoxy-3-(3,4,5-trimethoxybenzoyloxy)-yohimban-1-carbonsäuremethylester = 3,4,5-Trimethoxybenzoesäureester des Methylreserpats und findet Verwendung als Antihypertonicum, daneben auch als Tranquilizer. Es wird durch folgende Strukturformel charakterisiert:



Reserpin

Phasein forte ist indiziert bei allen endogenen und exogenen psychiatrischen Erkrankungen, die von Angst, Gespanntheit, psychomotorischer Unruhe und emotioneller Unausgeglichenheit begleitet sind.

Die therapeutische Dosis beträgt bei ambulanter Langzeit-Behandlung täglich 1 - 3 Dragées (1 Dragée = 1,0 mg Reserpin und 50 mg Orphenadrine · HCl).

IM OBERSTEG und BÄUMLER (1964) berichten über eine letale Intoxikation mit Phasein forte. Eine 28-jährige Patientin, die wegen einer Hebephrenie schon mehrfach in die Klinik aufgenommen worden war, wurde danach ambulant weiter behandelt. Sie nahm eine größere Menge Phasein forte-Tabletten ein, wodurch es bereits 2 Stunden später zum Exitus kam.

Die toxikologische Analyse des Mageninhaltes ergab einen noch nicht resorbierten Phasein-Gehalt, der ungefähr 12 Tabletten entsprach. Daraus geht hervor, daß eine vielfache Überdosis aufgenommen worden sein muß.

Die quantitative Analyse mit Hilfe der Dünnschicht-Chromatographie wurde nur für Orphenadrin vorgenommen, das sich im Chromatogramm mit dem DRAGENDORFF'schen Reagenz rotbraun anfärben ließ.

Reserpin kann zwar dünn-schichtchromatographisch mit Hilfe der UV-Lampe bereits in Mengen unterhalb 1 µg nachgewiesen werden. Da Phasein aber nur sehr geringe Mengen Reserpin enthält, wurde diese Substanz nicht quantitativ bestimmt.

Die Analysen zeigten folgendes Ergebnis:

Blut	:	4 - 8 mg %	Orphenadrin	
Leber	:	5 - 8 mg %	"	
Urin	:	2 - 5 mg	"	in 60 ml Urin.

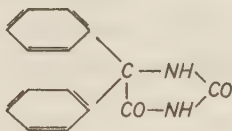
Daraus ergibt sich folgender letaler Orphenadrin-Blutspiegel-Wert:

Aufgenommene Substanz	Letaler Orphenadrin-Blutspiegel (nach Einnahme von Phasein forte)
Phasein forte (= 50 mg Orphenadrin und 1,0 mg Reserpin)	4 - 8 mg / 100 ml

16) Phenytoin

Phenytoin ist ein Hydantoin-Derivat, das sich als Antiepilepticum bewährt hat. Daneben findet es Verwendung bei Hyperkinesen, Trigemineuralgie, zentral bedingten Sprachstörungen und durch Digitalis verursachten Herzrhythmus-Störungen. Die therapeutische Dosis beträgt 0,2 - 0,6 g/die.

Bei Phenytoin handelt es sich um 5,5-Diphenylhydantoin = DPH = Diphenylimidazolidin-2,4-dion mit folgender Strukturformel:



Phenytoin

Im Verlaufe der letzten Jahre haben unabhängig voneinander durchgeführte Untersuchungen gezeigt, daß bei Patienten, die mit Phenytoin behandelt wurden, ein unter der Norm liegender Folsäure-Spiegel im Serum vorlag. In allen Fällen wurden die Folsäure-Konzentrationen mit mikrobiologischen Methoden mit Hilfe des *Lactobacillus casei* bestimmt.

JENSEN und OLESEN (1970) stellten bei mit Phenytoin behandelten Patienten einen deutlich niedrigeren Serum-Folsäure-Spiegel fest als bei unbehandelten Kontrollpersonen, die die gleiche Diät erhalten hatten. Allerdings ist dieser Tatbestand ohne klinische Bedeutung, denn es zeigten sich keine Symptome eines Folsäure-Mangels. Man vermutet aller-

dings dennoch eine Auswirkung auf alle Stoffwechsel-Vorgänge, für die Folsäure als Coenzym gebraucht wird.

JENSEN und OLESEN (1970) unternahmen Versuche, um herauszufinden, ob die tägliche Applikation großer Folsäure-Dosen einen Einfluß auf den Phenytoin-Serumspiegel und auf die Ausscheidung des wichtigsten Metaboliten, 5-(p-Hydroxyphenyl)-5 phenyl-hydantoin (HPPH), hat. Als Versuchspersonen wurden 5 stationär aufgenommene Patienten ausgewählt, deren Folsäurespiegel aufgrund einer Dauermedikation mit Phenytoin niedrig war.

Patient	Alter	Ge- schlecht	Gewicht	Phenytoin- Dosis
A	31 J.	m.	63 kg	150 + 200 mg/die
B	24 J.	w.	62 kg	150 + 200 mg/die
C	28 J.	m.	78 kg	150 + 150 mg/die
D	36 J.	m.	76 kg	100 + 200 mg/die
E	38 J.	w.	52 kg	100 + 100 mg/die

Sie bekamen 5 Monate lang täglich oral 20 mg Folsäure. Besonderer Wert wurde auf die Messungen der renalen 5-(p-Hydroxyphenyl)-5 phenylhydantoin - Ausscheidung vor, zu Beginn und nach 5-monatiger Folsäure-Gabe gelegt. Daraus ergab sich eine durchschnittliche Abnahme der 5-(p-Hydroxyphenyl)-5 phenylhydantoin - Werte im 24-Stunden-Urin infolge der Folsäure-Medikation um 12 %.

Blutproben zur Bestimmung des Diphenylhydantoin - Serumspiegels wurden jede 2. Woche morgens gegen 7 Uhr von nüchternen Patienten entnommen. Vier der fünf Versuchspersonen zeigten eine Abnahme des Diphenylhydantoin - Serumspiegels. Um die Möglichkeit jahreszeitlich bedingter

Schwankungen ausschließen zu können, wurden außerdem monatlich 180 - 305 Serumproben anderer Patienten auf ihren Phenytoin-Gehalt untersucht. Es ergab sich aber kein Hinweis darauf, daß die Abnahme des Serumwertes bei den genannten 4 Versuchspersonen auf jahreszeitliche Einflüsse zurückzuführen war.

Abb. 10 zeigt die Veränderung der Phenytoin-Werte infolge Folsäure-Applikation.

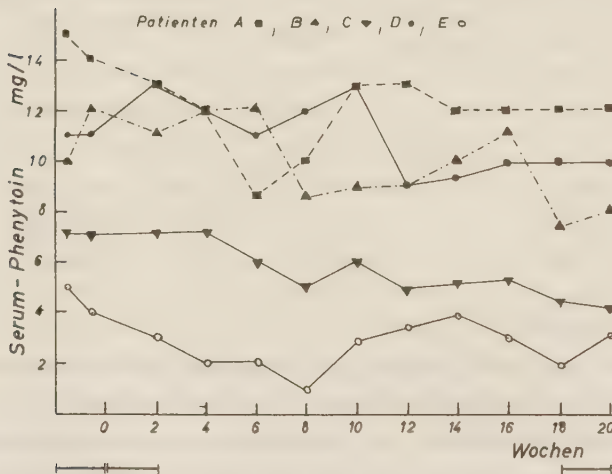


Abb. 10: Serum-Phenytoin-Spiegel während einer täglichen Applikation von 20 mg Folsäure über 5 Monate. Die horizontalen Linien bezeichnen die Perioden, in denen Urin gesammelt wurde.

Es ist zu entnehmen, daß der therapeutische Phenytoin-Serumspiegel im Bereich von 0,5 - 1,5 mg/100 ml und damit nur geringfügig unter den von WINEK (1971) angegebenen Werten (0,6 - 1,7 mg/100 ml) liegt. Von Bedeutung ist aber das Absinken des Diphenylhydantoin-Spiegels unter der Folsäure-Medikation. Es weist darauf hin, daß Folsäure offenbar den Phenytoin-Metabolismus beeinflusst. Es wird vermutet, daß es anstelle der Hydroxylierung von Diphenylhydantoin in einem gewissen Ausmaß zu einem noch unbekannten Stoffwechsel-Weg kommt, der aber auch normalerweise 20 - 40 % ausmacht.

Der Einfluß auf den Diphenylhydantoin-Serumspiegel von seiten der Folsäure wäre zu berücksichtigen bei Patienten, denen beide Substanzen gleichzeitig appliziert werden.

Aus der Arbeit von OLESEN und JENSEN (1970) läßt sich nur der therapeutische Phenytoin-Serumspiegel entnehmen:

	Therapeutischer Serumspiegel (bei Dauermedikation)
Phenytoin	0,5 - 1,5 mg/100 ml

17) Phosphor

Phosphor (P) ist für den menschlichen Organismus ein lebenswichtiges Element. Da Phosphorsäure mit der Nahrung in ausreichender Menge aufgenommen wird, ist der tägliche Bedarf von 1 - 2 g immer garantiert. 80 % des Phosphors ist in Knochen und Zähnen lokalisiert, 20 % sind intra- und extrazellulär gelöst.

Der Phosphatstoffwechsel wird durch das Parathormon der Glandulae parathyreoideae reguliert. Das Hormon bewirkt eine Hemmung der Rückresorption und damit eine Förderung der renalen Phosphor-Ausscheidung. Dieser Mechanismus hat eine Senkung des Phosphor-Blutspiegels zur Folge. Eine synergistische Wirkung hat das Schilddrüsenhormon Kalzitinin. Parathormon vermag ferner neben Calcium auch Phosphor aus dem Knochen zu mobilisieren.

Durch diese Wirkungsmechanismen kann der Serumspiegel des anorganischen Phosphats in einem konstanten Bereich gehalten werden.

Die Bestimmung anorganisch gebundenen Phosphors im Serum und Urin mit kolorimetrischen Methoden basiert im allgemeinen auf der Bildung von Molybdän-Blau, das durch Einwirken von Reduktionsmitteln aus Phosphomolybdänsäure entsteht. Es werden zahlreiche Substanzen als Reduktionsmittel verwendet. GUIRGIS und HABIB (1971) stellten fest, daß auch Metamizol (Natrium-1-phenyl-2, 3-dimethyl-5-pyrazolon-4-methyl-amino-methansulfonat) ein gutes Reduktionsmittel ist, das an Stelle der bisher üblichen Substanzen verwendet werden kann. Metamizol (Methampyron) ist eine Verbindung, die wegen ihrer analgetischen Eigenschaften häufig verordnet wird.

Zur Herstellung des Reduktionsmittels wird 1 g Metamizol in destilliertem Wasser aufgelöst und auf 100 ml verdünnt. Diese Lösung muß

in dunklen Flaschen bei 4 Grad C aufbewahrt werden.

Für die Bestimmung anorganisch gebundenen Phosphors im Blut wird 1 ml Serum mit 7 ml destilliertem Wasser und 2 ml einer trichloressigsauren Lösung zentrifugiert. Zu 5 ml des Protein-freien Filtrats, das 0,5 ml Serum entspricht, werden 1 ml Molybdänsäure-Reagenz und 0,2 ml Metamizol-Lösung zugegeben.

Das Ergebnis kann spektrophotometrisch durch die Absorption von Molybdän-Blau oder mit Hilfe einer Eichkurve ermittelt werden.

Auch im Urin kann anorganisch gebundener Phosphor mit Metamizol als Reduktionsmittel bestimmt werden. Im allgemeinen wird der Urin dafür 100-fach mit destilliertem Wasser verdünnt. Sollte der Urin Protein-haltig sein, wird er mit Trichloressigsäure enteiweißt. Im übrigen entspricht das Verfahren dem der Serum-Untersuchungen.

Um die Ergebnisse dieser neuen Methode mit denen anderer Verfahren vergleichen zu können, wurden 50 Serum-Proben jeweils mit drei verschiedenen Methoden bestimmt. Die durchschnittlichen Werte stimmten bei GUIRGIS und HABIB (1971) (4,21 mg/100 ml $\pm$ 1,16) und bei BRIGGS (1922) (4,20 mg/100 ml $\pm$ 1,13) überein. Dagegen lagen die Messungen nach der Methode von KING und WOOTTON (1956) in einem etwas höheren Bereich (4,24 mg/100 ml $\pm$ 1,14).

Da Metamizol ein häufig verwendetes Arzneimittel darstellt, wäre es möglich, daß der therapeutische Metamizol-Serumspiegel die Phosphor-Bestimmungen mit der neuen Methode verfälschen könnte. GUIRGIS und HABIB (1971) stellten bei weiteren Versuchen aber fest, daß eine orale oder intravenöse Gabe von 5 ml einer 50 %-igen Metamizol-Lösung an eine nüchterne Versuchsperson keinen Einfluß auf die Phosphor-Bestimmungen hatte. Die Werte wurden über einen Zeitraum von 4 Stunden verfolgt.

Die mit Hilfe der drei genannten Verfahren ermittelte Schwankungsbreite des Gehaltes an anorganischem Phosphat im Serum liegt bei folgenden Werten:

GUIRGIS und HABIB (1971) : 2,1 - 8,0 mg/100 ml
BRIGGS (1922) : 2,2 - 7,9 mg/100 ml
KING und WOOTTON (1956) : 2,2 - 7,9 mg/100 ml

Auch die Urin-Untersuchungen zeigten weitgehend übereinstimmende Ergebnisse, abgesehen von etwas höheren Werten bei dem BRIGGS'schen Verfahren. Zum Vergleich wurden 10 Urinproben gleichzeitig mit der neuen und einer der bisher angewandten Methoden untersucht. Die ermittelten Durchschnittswerte lagen bei 44,54 - 46,00 mg/100 ml.

Pathologische Bestandteile im Urin, z. B. Glukose, Laktose, Galaktose, Azeton oder Gallenfarbstoffe haben keinen Einfluß auf die Phosphat-Bestimmungen. Auch die therapeutische Gabe bestimmter Medikamente (Salicylate, Cortison, Sulfanilamid, Penicillin und Tetracyclin) führen nicht zu störenden Interferenzen.

Der vorliegenden Arbeit zufolge liegt der Gehalt an anorganischem Phosphat im Serum in folgendem Bereich:

	Normaler Serumspiegel	Durchschnittswerte
Anorganisches Phosphat	2,1 - 8,0 mg/100 ml	4,20 - 4,24 mg/100 ml

III) Blutspiegel - Werte und ihre Interpretation

Es gibt zahlreiche Faktoren, die die Höhe des Blutspiegels von Medikamenten und anderen Substanzen beeinflussen können. Von Bedeutung sind nicht nur Alter, Geschlecht und Gewicht der Patienten, sondern vor allem auch ihr Allgemeinzustand und eventuell das Vorliegen von bestimmten Erkrankungen. So könnte z. B. durch Störungen der Magen - Darm - Funktion die Resorption vermindert sein. Andererseits hätte eine Niereninsuffizienz eine verzögerte Ausscheidung und damit einen über längere Zeit anhaltenden hohen Blutspiegel zur Folge. Auch die Aufnahme mehrerer Substanzen gleichzeitig - entweder aus therapeutischer Indikation oder bei Intoxikationen und Suizid-Versuchen - ist von Bedeutung.

Sehr wesentlich ist darüber hinaus die Kenntnis der Vorgeschichte des Patienten. Bei Vorliegen einer Vergiftung ist der Zeitraum zwischen der Einnahme der Medikamente oder Gifte und dem Auffinden des Patienten von entscheidender Bedeutung. Relativ geringe Mengen einer toxisch wirkenden Substanz können zum Tode führen, wenn nicht rechtzeitig eine adäquate Therapie eingeleitet wird. Andererseits müssen hohe Dosen nicht zum Exitus führen, wenn der Patient frühzeitig gefunden und behandelt wird. Auch das spontane Erbrechen als Dosis-vermindernde Schutzreaktion muß in Betracht gezogen werden.

Bei der Interpretation des Blutspiegels ist ferner die applizierte Dosis zu berücksichtigen. Sehr wichtig ist die Kenntnis darüber, ob es sich nur um eine Einzeldosis oder die mehrfache Applikation des betreffenden Medikamentes handelte. Die Langzeittherapie kann z. B. zur Gewöhnung führen, die die Notwendigkeit einer Dosis-Steigerung zur Folge hat. In Korrelation dazu stehen dann hohe Blutspiegel, die bei anderen Patienten bereits letale Werte darstellen können. Deswegen wäre es

sinnvoll, in einer Tabelle die Blutspiegel-Werte gesondert aufzuführen, die bei einer Langzeit-Therapie mit daraus resultierender Gewöhnung gemessen wurden. Das war aber im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, da keiner der genannten Autoren diese Problematik berücksichtigte und daher keine entsprechenden Werte vorlagen.

Eine Tabelle, wie sie von WINEK (1971) aufgestellt wurde, hat demnach nur begrenzten Wert, da die genannten Faktoren unberücksichtigt bleiben. Sie gibt nur Anhaltspunkte für die Höhe der therapeutischen, toxischen und letalen Blutspiegel.

Deswegen wurden in der Tabelle 23, die eine zusammenfassende Übersicht über die diskutierten Substanzen und ihre Blutspiegel geben soll, differenziertere Angaben gemacht. Auf diese Weise können auch Diskrepanzen zwischen einzelnen Werten verständlich werden, wie sie z. B. beim Chlordiazepoxid auftreten: Bei einer Langzeittherapie mit sehr hohen Dosen liegt der therapeutische Blutspiegel (3,5 - 3,8 mg/100 ml) über dem letalen Wert (2 - 2,4 mg/100 ml).

Darüber hinaus wurden die bei Kindern gemessenen Blutspiegel-Werte gesondert in der Tabelle 24 aufgeführt.

Für den Toxikologen in der Klinik oder auch in der forensischen Medizin können demnach tabellarische Aufstellungen nur dann von praktischem Nutzen sein, wenn gleichzeitig nähere Angaben bezüglich der genannten Kriterien vorliegen. Dann wird es möglich sein, die bei einem Patienten ermittelten Blutspiegel-Werte im Hinblick auf die Therapie und die Prognose richtig zu deuten und eine Korrelation zu finden zwischen der klinischen Symptomatologie und dem Blutspiegel.

Zusammenfassung der Blutspiegel-Werte. ⁽¹⁾ (Erwachsene)

Substanz	Normaler Blutspiegel	Therapeutischer Blutspiegel			Toxischer Blutspiegel	Letaler Blutspiegel
		Nach Einzeldosen	Nach mehrfacher Applikation	Bei Langzeit-Therapie		
Amitriptylin (Laroxyl)		0,003			0,04	0,19-2,0 3 - 4
Amitriptylin, nach Applikation eines Kombinationspräparates aus 25 mg Amitriptylin u. 2 mg Diazepam						4,5 2,8-10,4 19,8-24,5
Amobarbital						6,8
Aprobarbital						5,8
Aprobarbital und Barbital ⁽²⁾			0,6 ⁽³⁾	6,0 ⁽⁴⁾		1,8 3,6
Barbital						
Barbital und Meprobamat						
Phenobarbital						
Phenobarbital und Amobarbital (gleichzeitig mit CO)						
Chlordiazepoxid (Librium)		0,049 - 0,5		3,5-3,8 ⁽⁵⁾	0,55	2 - 2,4
Chlormethiazol (Distraneurin)					— (nach Aufnahme einer Einzeldosis von 7,5 g p. o.)	

Forts. Tabelle 23 : Seite 109

Forts. Tabelle 23 von Seite 108 :

Substanz	Normaler Blutspiegel	Therapeutischer Blutspiegel			Toxischer Blutspiegel	Letaler Blutspiegel
		Nach Einzel- dosen	Nach mehr- facher Ap- plikation	Bei Lang- zeit- Therapie		
Diazepam (Valium)			0,033	0,05 - 0,1		
Digitoxin			0,001-0,003		0,005-0,006	
Digoxin			0,0005			
Diuretikum (Methyl N-(o-aminophenyl)-N-(3-dimethylaminopropyl) an- thranilat		-- (nach einer Einzeldosis von 350 mg)				150 mg/100 g (nach Auf- nahme von 5000 mg)
Imipramin (Tofranil)						
Medazepam (Nobrium)		0,008 - 0,01				Meprobramat allein 22,0
Meprobramat						Kombiniert mit anderen Substanzen 5,3 - 9,8
Opipramoldihydrochlorid (Insidon)						0,24

Forts. Tabelle 23 : Seite 110

Forts. Tabelle 23 von Seite 109 :

Substanz	Normaler Blutspiegel	Therapeutischer Blutspiegel			Toxischer Blutspiegel	Letaler Blutspiegel
		Nach Einzel- dosen	Nach mehr- facher Ap- plikation	Bei Lang- zeit- Therapie		
Paracetamol (nach Applika- tion von 1 g Paracetamol B.P. bzw. von 1 g Par- acetamol in Form von Panasorb) Pentamidin		0,03-1,68 (Plasma- spiegel)				
Phasein forte (= 50 mg Orphenadrin und 1,0 mg Reserpin) : Bestimmung nur des Orphenadrin- Blutspiegels Phenytol			0,02-0,14 (Plasma- spiegel)			4 - 8
Anorganisches Phosphat	2,1 - 8,0 (Serum- spiegel)			0,5 - 1,5 (Serum- spiegel)		
Anorganisches Phosphat (Durchschnittswerte)	4,20 - 4,24 (Serum- spiegel)					

Anmerkungen zu Tabelle 23 siehe nächste Seite

Anmerkungen zu Tabelle 23 :

- (1) Angaben in mg/100 ml, wenn nicht anders vermerkt.
- (2) Bei einer 62-jährigen Frau mit einer Herzkrankheit wurde außerdem der sehr niedrige Wert von nur 2,9 mg/100 ml gefunden.
- (3) Gemessen 24 Stunden nach Beginn der Therapie.
- (4) Gemessen am 9. Tag einer Langzeit-Therapie mit Dosen, die erheblich über der üblichen therapeutischen Dosierung lagen.
- (5) Bei extrem hoher Dosierung von 100 mg i.m. alle 6 Stunden.

Tabelle 24
Blutspiegel-Werte (1)
(Kinder)

Substanz	Therapeutischer Blutspiegel		
	Nach Einzeldosen	Nach mehr- facher Applikation	Bei Langzeit- Therapie
Diazepam (Valium)	0,0089 - 0,044		

(1) Angaben in mg/100 ml.

IV) Literatur - Verzeichnis

ALLGÉN, L.-G., LINDBERG, U.H., ULLBERG, S.:

Tissue distribution, excretion and metabolism of heminevrin.

Nord. Psykiatr. Tidsskr. 17, 13 (1963)

BRIGGS, A.P.:

A modification of the Bell-Doisy phosphate method.

J. Biol. Chem. 53, 13 (1922)

BURMEISTER, H., IBE, K., BEYER, K.-H.:

Klinik und Toxikologie einer akuten Chlormethiazol (Distraneurin^(R))-
Intoxikation.

Arch. Toxikol. 22, 137 (1966)

BURNETT, G.H., CONKLIN, R.L.:

The enzymatic assay of plasma digitoxin levels.

J. Lab. Clin. Med. 71, 1040 (1968)

CRUZ, I.A., CRAMER, N.C., PARRISH, A.E.:

Hemodialysis in chlordiazepoxide toxicity.

JAMA 202, 136 (1967)

CURRY, A.S., SUNSHINE, I.:

The Liver: Blood ratio in cases of barbiturate poisoning.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 2, 602 (1960)

DeSILVA, J.A.F., KOECHLIN, B.A., BADER, G.:

Blood level distribution patterns of diazepam and its major metabolite in man.

J. Pharm. Sci. 55, 692 (1966)

DeSILVA, J.A.F., SCHWARTZ, M.A., STEFANOVIC, V.,
KAPLAN, J., D'ARCONTE, L.:

Determination of diazepam (Valium) in blood by gas-liquid
chromatography.

Anal. Chem. 36, 2099 (1964)

De VITA, V.T., EMMER, M., LEVINE, A., JACOBS, B.,
BERARD, C.:

Pneumocystis carinii pneumonia.

N. Engl. J. Med. 280, 287 (1969)

DUNNETT, N.:

Fatal Insidon and Melleril Case.

Bull. TIAFT 4, 3 (1967)

ESCHENHOF, E., RIEDER, J.:

Untersuchungen über das Schicksal des Antidepressivums Ami-
triptylin im Organismus der Ratte und des Menschen.

Arzneim. Forsch. 19, 957 (1969)

FELBY, S., OLSEN, J.:

Comparative studies of postmortem barbiturate and meprobamate
in vitreous humor, blood and liver.

J. Forensic. Sci. 14, 507 (1969)

FLEURY, P., GUINNENBAULT, E.:

L'élimination de la Phenyléthylmalonurée.

C.R. Soc. Biol. 93, 1508 (1925)

FOSTER, L.B., FRINGS, C.S.:

Determination of diazepam (Valium) concentrations in serum
by gas-liquid chromatography.

Clin. Chem. 16, 177 (1970)

GJERDRUM, K.:

Determination of digitalis in blood.

Acta Med. Scand. 187, 371 (1970)

GRAHAME-SMITH, D.G., EVEREST, M.S.:

Measurement of digoxin in plasma and its use in diagnosis of digoxin intoxication.

Br. Med. J. 1, 286 (1969)

GROVE, J.:

Gas-liquid chromatography of N-acetyl-p-amino-phenol (Paracetamol) in plasma and urine.

J. Chromatogr. 59, 289 (1971)

GUIRGIS, F.K., HABIB, Y.A.:

Use of a new reducing agent, Metamizol, in determining inorganic phosphorus in blood and urine.

Clin. Chem. 17, 78 (1971)

GWILT, J.R., ROBERTSON, A., McCHESNEY, E.W.:

J. Pharm. Pharmacol. 15, 440/445 (1963)

zit. in J. Chromatogr. 59, 289 (1963)

HAGSTAM, E.E., LINDHOLM, T.:

Treatment of exogenous poisoning with special regard to the need for artificial kidney in severe complicated cases.

Acta Med. Scand. 175, 507 (1964)

HALBERKAN, J., REICHE, F.:

Über die Ausscheidung einiger viel verwendeter Barbitursäureverbindungen mit dem Urin.

Med. Wschr. 74, 1450 (1927)

HERRMANN, B., PULVER, R.:

Der Stoffwechsel des Psychopharmakons Tofranil.

Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 126, 454 (1960)

HINES, L. R.:

Methaminodiazepoxide (Librium): A psychotherapeutic drug.

Curr. Ther. Res. 2, 277 (1960)

HOOGLAND, D. R., MIYA, T. S., BOUSQUET, W. F.:

Metabolism and tolerance studies with chlordiazepoxide-2-C-14
in the rat.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 9, 116 (1966)

IMAI, Y.:

Metabolism of 4-methyl-5-hydroxy-ethylthiazole-S³⁵ in rats.

J. Biochem. 48, 351 (1960)

IM OBERSTEG, J., BÄUMLER, J.:

Suicid mit dem Psychopharmakon Tofranil.

Arch. Toxikol. 19, 339 (1962)

IM OBERSTEG, J., BÄUMLER, J.:

Über Suizide mit Psychopharmaka.

Münch. Med. Wochenschr. 21, 969 (1964)

JACKSON, D. P., KUHL, W. J., IRVIN, J. L.:

The determination of aromatic amidines in plasma and urine.

J. Biol. Chem. 167, 377 (1947)

JENNER, F. A., PARKIN, D.:

A large overdose of chlordiazepoxide.

Lancet 2, 322 (1961)

JUUL, P.:

Clapoxidum (klordiazepoksid, Librium): En litteraturoversigt, en matode til kvantitativ besternmelse samt et tilfaelde af forgiftning.

Ugeskr. Laeger. 126, 472 (1964)

KING, E. J., WOOTTON, I. D. P.:

Micro-analyses in biochemistry.

3. Aufl., J. und A. Churchill (1956)

KOECHLIN, B. A., D'ARCONTE, L.:

Determination of chlordiazepoxide (Librium) and of a metabolite of lactam character in plasma of humans, dogs and rats by a specific spectrofluorometric micro method.

Anal. Biochem. 5, 195 (1963)

KOECHLIN, B. A., SCHWARTZ, M. A., KROL, G.,

OBERHANSLI, W.:

The metabolic fate of C^{14} -labeled chlordiazepoxide in man, in the dog, and in the rat.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 148, 399 (1965)

KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.:

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 4. Aufl.,

Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1970)

LAUNOY, L., GUILLOT, M., JONCHERE, H.:

Etude du stockage et de l'élimination de la pentamidine chez la Souris et le Rat blanc.

Ann. Pharm. Franc. 18, 273 und 424 (1960)

LOUS, P.:

Plasma levels and urinary excretion of three barbituric acids after oral administration to man.

Acta Pharmacol. Toxicol. 10, 147 (1954)

LOWENSTEIN, J. M.:

A method for measuring plasma levels of digitalis glycosides.

Circulation 31, 228 (1965)

LOWENSTEIN, J. M., CORRILL, E. M.:

An improved method for measuring plasma and tissue concentrations of digitalis glycosides.

J. Lab. Clin. Med. 67, 1048 (1966)

LUKAS, D. S., PETERSON, R. E.:

Double isotope dilution derivative assay of digitoxin in plasma, urine, and stool of patients maintained on the drug.

J. Clin. Invest. 45, 782 (1966)

McBAY, A. J.:

Chemical findings in poisonings.

N. Engl. J. Med. 274, 1257 (1966)

McBAY, A. J.:

Amitriptyline: two fatal cases.

Bull. TIAFT 4, Nr. 3, 4 (1967)

MUNKSGAARD, E. C.:

Concentrations of amitriptyline and its metabolites in urine, blood and tissue in fatal amitriptyline poisoning.

Acta Pharmacol. toxicol. 27, 129 (1969)

OLESEN, O.V., JENSEN, O.N.:

The influence of folic acid on Phenytoin (DPH) metabolism and the 24-hours fluctuation in urinary output of 5-(p-hydroxy-phenyl)-5 phenyl-hydantoin (HPPH).

Acta Pharmacol. Toxicol. 28, 265 (1970)

OLIVER, G.C., PARKER, B.M., BRASFIELD, D.L.,
PARKER, C.W.:

The measurement of digitoxin in human serum by radio-immunoassay.

J. Clin. Invest. 47, 1035 (1968)

RAVN-JONSEN, A., LUNDING, M., SECHER, O.

Excretion of phenobarbitone in urine after intake of large doses.

Acta Pharmacol. Toxicol. 27, 193 (1969)

ROCHE Manual

"Librium"

Ro-50690 (1959)

zit. in Arch.Int.Pharmacodyn.Ther. 145, 154 (1963)

ROYDS, R.B., KNIGHT, A.H.:

Tricyclic antidepressant poisoning.

Practitioner 204, 282 (1970)

SCHAEFFER, S.:

Toxicity from drug overdose in an 11-year-old boy.

Clin. Pediatr. 1, 103 (1942)

SCHWARTZ, M.A., CARBONE, J.J.:

Metabolism of ¹⁴C-medazepam hydrochloride in dog, rat and man.

Biochem. Pharmacol. 19, 343 (1970)

SMITH, D.L., PULLIAM, A.L., KO, H.:

Metabolism and excretion of methyl N-(o-aminophenyl)-N-(3-dimethylaminopropyl) anthranilate in the dog and human.
J. Pharm. Sci. 56, 815 (1967)

SMYTH, D., PENNINGTON, G.W.:

The detection and excretion of chlordiazepoxide ("Librium") in human plasma and urine.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 145, 154 (1963)

STERNBACH, L.H., KAISER, S., REEDER, E.:

Quinazoline 3-oxide structure of compounds previously described in the literature as 3.1.4-benzoxadiazepines.
J. Am. Chem. Soc. 82, 475 (1960)

STERNBACH, L.H., REEDER, E.:

Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. II. The rearrangement of 6-chloro-2-chloromethyl-4-phenylquinazoline 3 oxide into 2-amino derivatives of 7-chloro-5-phenyl-3 H-1,4-benzodiazepine 4-oxide.
J. Org. Chem. 26, 1111 (1961)

SUNSHINE, I., BÄUMLER, J.:

A fatal case of poisoning with amitriptyline.
Nature (1963), 1103

SUNSHINE, P., YAFFE, S.J.:

Amitriptyline poisoning. Clinical and pathological findings in a fatal case.
Am. J. Dis. Child. 106, 501 (1963)

SVEDIN, C.-O.:

Distraneurin. Eine chemisch-pharmakologische Übersicht.
Nord. Psykiatr. Tidsskr. 17, 6 (1963)

VIALA, A., CANO, J.P.:

Teneurs sanguines en diazépam ("Valium" N.D.) après administration du médicament sous forme de gouttes ou de sirop.
Thérapie 24, 1115 (1969)

VOGEL, C.L., COHEN, M.H., POWELL, R.D., DeVITA, V.T.:
Pneumocystis carinii pneumonia.

Ann. Intern. Med. 68, 97 (1968)

VOGEL, C.L., GOODELL, B., LEVINE, A., WAALKES, T.P.:
Successful treatment of diffuse interstitial pneumonia caused by
Pneumocystis carinii in patients with malignant disease.

Clinical Oncology Society Meeting (Abst.)

(1969) San Francisco

WAALKES, T.P., DeVITA, V.T.:

The determination of pentamidine (4,4'-diamidinophenoxy-pentane)
in plasma, urine, and tissues.

J. Lab. Clin. Med. 75, 871 (1970)

WINEK, C.L.:

Laboratory criteria for the adequacy of treatment and significance
of blood levels.

Clin. Toxicol. 3, 541 (1970)

WINEK, C.L.:

A role for the hospital pharmacist in toxicology and drug blood
level information.

Am. J. Hosp. Pharm. 28, 351 (1971)

WORM, K.:

Fatal amitriptyline poisoning. Determination of the drug in
forensic-chemical material.

Acta Pharmacol. Toxicol. 27, 439 (1969)

ZBINDEN, G. und Mitarb.:

Experimental and clinical toxicology of chlordiazepoxide
(Librium).

Toxicol. Appl. Pharmacol. 3, 619 (1961)

Herrn Professor Dr.Dr. E. W e i n i g danke ich für
die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut, für Ratschläge
bei der Abfassung der Arbeit und die Übernahme des
Korreferates.

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr.Dr. Geld -
macher - v. Mallinckrodt für die Überlassung des
Themas, ihre große Hilfsbereitschaft und den jederzeit so
freundlich erteilten Rat.

Herrn Dipl.Ing. H. S c h w a r z möchte ich für die Hilfe
bei der Anfertigung der graphischen Darstellungen danken.

LEBENS LAUF

Am 22. Januar 1931 wurde ich, Maren Jabusch, geb. Werner, als Tochter des Kaufmannes Gerhard Werner und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Düwel, in Hamburg geboren. Die Volks- und Oberschule besuchte ich in Hamburg. Nach dem Abitur im Jahre 1950 begann ich mit einem Musikstudium, das ich mit dem Staatsexamen abschloß. 1957 entschloß ich mich, Medizin zu studieren. Die vorklinischen Semester belegte ich in Hamburg, wo ich 1960 die ärztliche Vorprüfung bestand. Das erste klinische Semester absolvierte ich in Hamburg, das zweite in Wien. 1961 unterbrach ich das Studium, da ich heiratete und mit meinem Mann, der als Arzt in den USA tätig war, für 5 Jahre nach Lebanon/Virginia ging. Dort wurden 1963 und 1965 unsere Kinder geboren. 1966 kehrten wir nach Deutschland zurück. Im Wintersemester 1968/69 nahm ich das Studium wieder auf. Alle nun folgenden klinischen Semester studierte ich an der Universität Erlangen, wo ich am 4.2.1972 die ärztliche Prüfung bestand.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990